Beiträge zur Chemie des 1.3-Diaza-adamantans und Bispidins

Konrad Dieminger

BEITRÄGE ZUR CHEMIE DES 1.3-DIAZA-ADAMANTANS UND BISPIDINS

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

vorgelegt

von

Konrad Dieminger

aus

Untermeitingen/Krs. Schwabmünchen

Mai 1959

Berichterstatter: 1. H. Stetter
2. R. Huisgen

Tag der mündlichen Prüfung: 24. JUNI 1959

Meinen lieben Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. H. Stetter

im Institut für Organische Chemie der Universität München in der Zeit von Juni 1956 bis März 1959 durchgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer darf ich an dieser Stelle für das allzeit freundliche und hilfsbereite Entgegenkommen und die mir zuteil gewordene Förderung sehr herzlich danken.

Herrn Prof. Dr. R. Huisgen danke ich für die freundliche Übernahme des Koreferates.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Theoretischer Teil

I. Einführung 1

II. Konstitutionsermittlung des 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (II) 3
1. Darstellung und Eigenschaften des 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (II) 3
2. Reduktion der Ausgangsverbindung 6
3. Nachweis für die Rückbildung von 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (II) aus N,N'-Diacetyl-1.5-diphenyl-bispidon-(9) (III) 10

III. Synthese des 1.3-Diaza-adamantanols-(6) (XIV) 11
1. Darstellung des 1.3-Bis-thiophenyl-acetons (VIII) 11
2. Synthese des 5.7-Bis-thiophenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (IX) 12
3. Versuche zur Entschwefelung des 5.7-Bis-thiophenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (IX) 12
4. Darstellung der Diacetylverbindung und Abspaltung der Thiophenolreste 13
5. Darstellung des Bispidinols-(9) (XIII) 14
6. Darstellung des 1.3-Diaza-adamantanols-(6) (XIV) 15

IV. 1. Das Chelatbildungsvermögen der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) 17
2. Die Darstellung der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) 18
3. Die Dissoziationskonstanten der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) . 18
4. Die Stabilitätskonstanten der Chelate der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) 20

V. Die Chelatbildung der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XVI) 26
1. Darstellung der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XVI) 26
2. Darstellung einiger Salze der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XVI) 27
3. Versuche zur Reduktion der Carbonylgruppe der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XVI) 27
4. Die Dissoziations- und Chelatbildungskonstanten der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XVI) 28

Seite

VI. Versuche zur Darstellung weiterer Verbindungen mit 1.3-Diaza-adamantan-Struktur 29

Experimenteller Teil

A. Versuche zur Konstitutionsermittlung des 5.7-Diphenyl-1.3-Diaza-adamantanons-(6) (II) 31

I. a. Darstellung des 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (II). 31
b. Darstellung des Diacetylderivates des 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (II) 31
c. Verseifung des N,N'-Diacetyl-1.5-diphenyl-bispidons-(9) (III). 32
d. Darstellung des N,N'-Ditosyl-1.5-diphenyl-bispidons-(9) (VII). 32
e. Nachweis für das Fehlen von aktivem Wasserstoff beim 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (II) 33

II. Darstellung des 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanols-(6) (IV) .. 33
a. Darstellung nach Art einer Meerwein-Ponndorf-Reaktion 33
b. Darstellung durch Reduktion mit Lithiumalanat 33
c. Bestimmung des aktiven Wasserstoffes des 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanols-(6) (IV) 34
d. Darstellung des Diacetylderivates des 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanols-(6) (V) 34

III. Darstellung und Eigenschaften des 1.5-Diphenyl-bispidinols-(9) (VI) 35
a. Darstellung aus N,N'-Diacetyl-1.5-diphenyl-bispidinol-(9) (V) 35
b. Darstellung aus N,N'-Ditosyl-1.5-diphenyl-bispidon-(9) (VII) - 35
c. Kondensation des 1.5-Diphenyl-bispidinols-(9) (VI) mit Paraformaldehyd 36
d. Versuch zur Prüfung der Stabilität des 1.5-Diphenyl-bispidinols-(9) (VI) bei einer Temperatur über 200° 36
e. Versuche zur Prüfung der Alkalistabilität des 1.5-Diphenyl-bispidinols-(9) (VI) 36
f. Verseifung des N,N'-Diacetyl-1.5-diphenyl-bispidons-(9) (III) in Gegenwart von 1.5-Diphenyl-bispidinol-(9) (VI) 37

B. Synthese des 1.3-Diaza-adamantanols-(6) (XIV) 37

I. Darstellung des 1.3-Bis-thiophenyl-acetons (VIII) 37
II. Darstellung von 5.7-Bis-thiophenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (IX) 38
III. Versuche zur Entschwefelung des 5.7-Bis-thiophenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (IX) 39

Seite

IV. Darstellung des N,N'-Diacetyl-1.5-bis-thiophenyl-bispidons-(9) (XI) 40
a. Acetylierung des 5.7-Bis-thiophenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (IX) 40
b. Versuch zur Darstellung der Diacetylverbindung aus 1.3-Bis-thiophenyl-aceton und Acetamid 40

V. Darstellung des N,N'-Diacetyl-bispidinols-(9) (XII) 41

VI. Darstellung des Bispidinols-(9) (XIII) 42
a. Verseifung des N,N'-Diacetyl-bispidinols-(9) (XII) 42
b. Versuche zur Darstellung des freien Bispidinols-(9) (XIII) 42
c. Darstellung des Bispidinols-(9) (XIII) durch Sublimation 43

VII. Darstellung des 1.3-Diaza-adamantanols-(6) (XIV) 43

C. Die Stabilitätskonstanten verschiedener Metallchelate der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) 44

I. Darstellung der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) und deren Kupfer(II)-chelat-Verbindung 44
a. Versuch zur Darstellung der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) 44
b. Darstellung der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) 44
c. Darstellung des Kupfer(II)-chelates der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) 45

II. Bestimmung der Dissoziationskonstenten der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) 46
a. Verlauf der Titration 46
b. Berechnung der Dissoziationskonstanten 47

III. Bestimmung der Stabilitätskonstanten der Chelate der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) 49
a. Verlauf der Messungen 49
b. Berechnung der Stabilitätskonstanten der Chelate 50

D. Die Stabilitätskonstenten verschiedener Metallchelate der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XVI) 52

I. a. Darstellung der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XVI) 52
b. Bestimmung der Löslichkeit der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XVI) in Wasser 53

Seite

c. Darstellung des Kupfer-, Nickel- und Kobaltsalzes der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XVI) 53
d. Bestimmung der Dissoziationskonstanten der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XVI) 54
e. Bestimmung der Stabilitätskonstanten der Chelate der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XVI) 55

II. Versuche zur Reduktion der Carbonylgruppe der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XVI) 56
a. Reduktion nach Art einer Meerwein-Ponndorf-Reaktion 56
b. Versuche zur Reduktion mit Natriumborhydrid 57
c. Versuch zur Reduktion mit Raney-Nickel 57

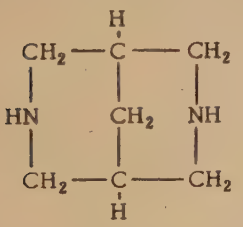
E. Versuche zur Darstellung weiterer Verbindung mit 1.3-Diaza-adamantan-Struktur 58
a. Reaktion des Acetondicarbonsäurediäthylesters 59
b. Reaktion des Acetondicarbonsäuredimethylesters 59
c. Reaktion des Dibenzylsulfids 59
d. Reaktion des Dibenzylsulfons 59
e. Reaktion der Thiodiglykolsäure 59
f. Reaktion des Thiodiglykolsäuredimethylesters 60
g. Reaktion der Sulfodiessigsäure 60
h. Reaktion des Phenacylsulfids 60
i. Reaktion der Thiodiglykolsäure mit Benzylamin 61
k. Reaktion des Thiodiglykolsäuredimethylesters mit Benzylamin .. 61

F. Anhang: IR-Spektren

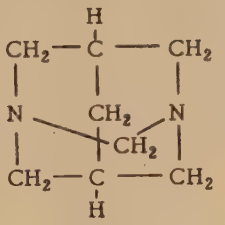
Theoretischer Teil

I. Einführung

Bei den beiden in der Überschrift genannten Verbindungen handelt es sich um stickstoffhaltige Ringsysteme, die sich formal nur durch den Mehrgehalt von einem C-Atom unterscheiden. Aus dem bicyclischen Bispidin (a), das man sich aus 2 Piperidinringen, welche die C-Atome 3, 4 und 5 gemeinsam haben, zusammengesetzt denken kann, erhält man durch Einführen einer Methylenbrücke zwischen die beiden Stickstoffatome das 1.3-Diaza-adamantan (b).



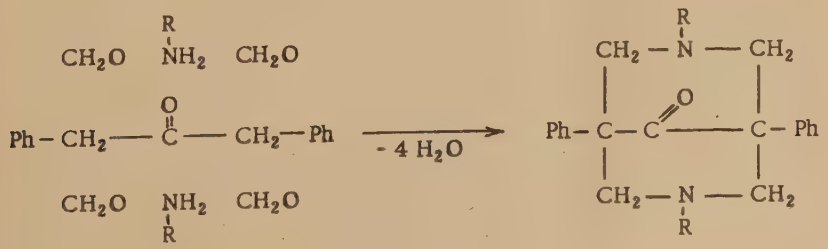
(a)



(b)

In dieser heterocyclischen Verbindung sind 4 Sechsringe zu einem Ringsystem mit Urotropinstruktur vereinigt, das sich vom Urotropin selbst durch den Austausch von 2 Stickstoffatomen gegen 2 Methingruppen unterscheidet.

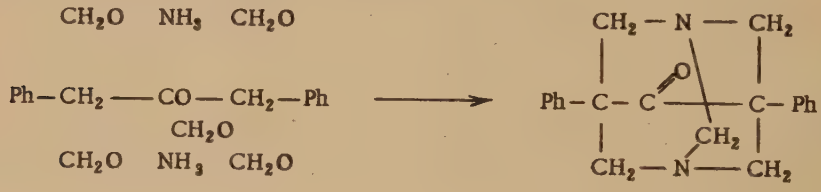
Während die beiden freien Verbindungen und auch deren Derivate im allgemeinen nur über mehrstufige Synthesen zu erhalten sind, ist von ZU-YOONG-KYI und W. WILSON[1] bei Versuchen zur Darstellung von substituierten Piperidonen eine Möglichkeit entdeckt worden, mit Hilfe der Mannich-Kondensation die Ringsysteme der beiden Verbindungen in einem Reaktionsschritt darzustellen. Sie setzten dabei Dibenzylketon mit Formaldehyd und primären Aminen oder auch Ammoniak nach untenstehender Reaktionsweise um und erhielten mit primären Aminen als basischer Komponente wohl eindeutig die von ihnen als 3.7-Dialkyl-1.5-Diphenylbispidone-(9) bezeichneten Verbindungen.



I R = H

Dagegen musste die Bezeichnung 1.5-Diphenyl-bispidon-(9) (I) (R = H) für die bei der Synthese mit Ammoniak erhaltene Verbindung in Zweifel gezogen werden, obwohl sie zunächst auch in einer Veröffentlichung von S. CHIAVARELLI, S. SETTIMJ und H. MAGALHAES ALVES[2] als solche bestätigt wurde.

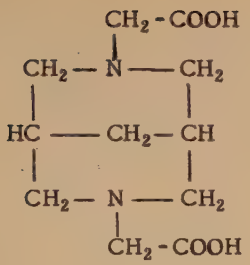
H. STETTER und H. HENNIG[3] hatten nämlich gefunden, dass das Bispidin (a) selbst sehr leicht mit Formaldehyd unter Bildung von 1.3-Diaza-adamantan (b) reagiert. Deshalb erschien das Auftreten des 1.5-Diphenyl-bispidons-(9) (I) in Gegenwart von Formaldehyd als sehr unwahrscheinlich, und es war eher anzunehmen, dass es sich bei dieser Verbindung um das 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (II) handelt. Es war nämlich H. STETTER und H. SCHÄFER[4] auch nicht gelungen, durch intensives Behandeln der Verbindung mit Paraformaldehyd eine neue Substanz zu erhalten, was nach dem oben Gesagten bei vorliegender Bispidinstruktur hätte möglich sein müssen.



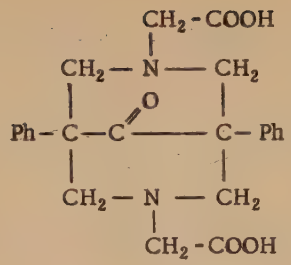
II

Das Ziel dieser Arbeit war daher zunächst, die Struktur dieser fraglichen Verbindung eindeutig zu klären. Als nächstes sollten dann weitere Verbindungen gefunden werden, die in der gleichen Weise wie das Dibenzylketon mit Paraformaldehyd und Ammonacetat reagierten.

Seit mehreren Jahren erlangen die Essigsäurederivate verschiedener Amine als Komplexbildner mit Metall-Ionen immer grössere Bedeutung. Das ist darauf zurückzuführen, dass sie in der Lage sind, mit den Metall-Ionen sehr leicht lösliche, aber stabile Komplexe zu bilden. Diese Eigenschaften erlauben die Verwendung dieser Aminoessigsäuren sowohl im Labor z.B. als Komplexone[5] zur Titration von Metallen als auch in der Technik, wo sie neben zahlreichen Anwendungsmöglichkeiten vor allem zur Enthärtung des Wassers dienen. Es war daher in diesem Zusammenhang interessant, auch über das Komplexbildungsvermögen des entsprechenden Bispidinderivates, der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV), Näheres zu erfahren. Da es mit Hilfe der von ZU-YOONG-KYI und W. WILSON entdeckten Reaktion sehr leicht möglich war, die 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) zu synthetisieren, wurde auch diese Aminoessigsäure in die Untersuchung mit aufgenommen.



XV



XVI

II. Versuche zur Konstitutionsermittlung des 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (II)

1. Darstellung und Eigenschaften des 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (II).

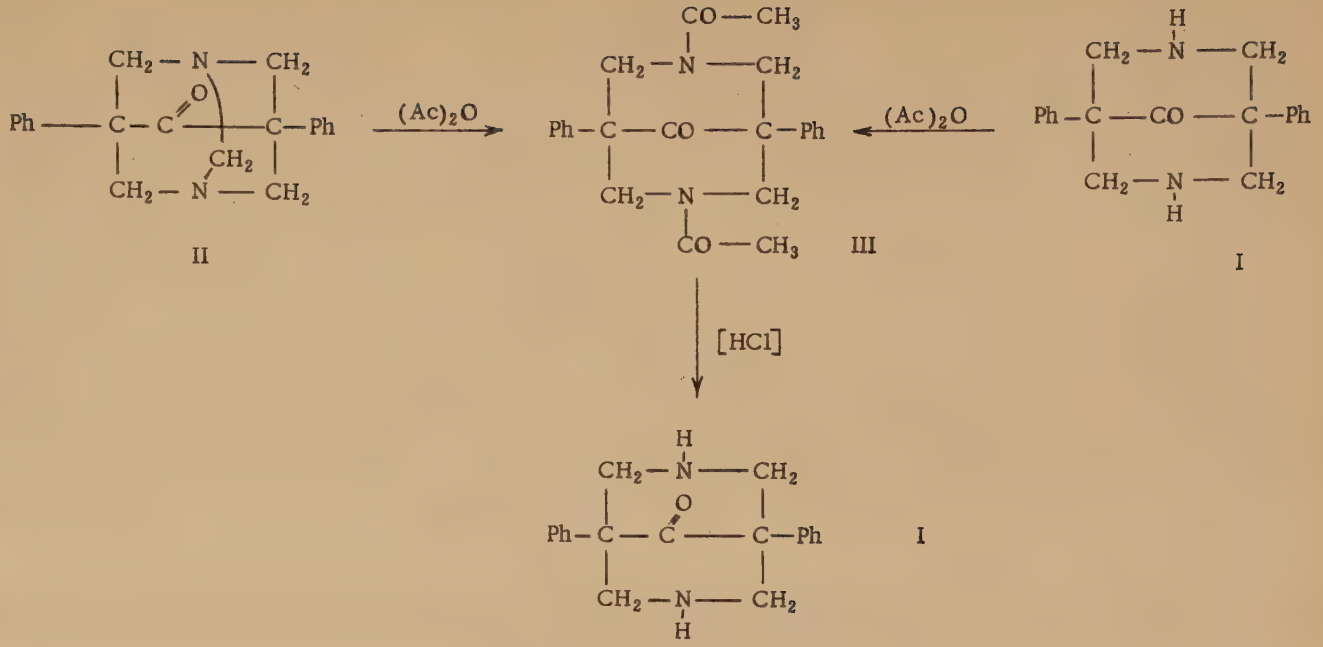
Schon in der Verbesserung der Ausbeute an 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (II) bei einer von H. STETTER und H. SCHÄFER[4] durchgeführten Synthese kann ein Anhaltspunkt für die 1.3-Diaza-adamantan-Struktur der Verbindung gesehen werden. Denn da für eine Verbindung mit 1.3-Diaza-adamantan-Struktur pro Dibenzylketon 5 Moleküle Formaldehyd benötigt werden, wurde dabei Dibenzylketon mit 5 statt 4 Äquivalenten Formaldehyd umgesetzt und eine Erhöhung der Ausbeute um mehr als 10% erzielt. Das Reaktionsprodukt war, da es den gleichen Schmelzpunkt hatte, mit der in der Literatur angeführten Verbindung identisch. Ausschlaggebende Beweise für die 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6)-Struktur dürften jedoch das IR-Spektrum (Abb. 1) und die Ergebnisse der Elementaranalyse sein. Das Fehlen der für die sek. Amino-Gruppe charakteristischen Absorptionsbande bei 3000-3400 cm^{-1} im IR-Spektrum spricht eindeutig gegen das Vorliegen eines sekundären Amins, wie es das 1.5-Diphenyl-bispidon-(9) (I) darstellt. Auch das Ergebnis der Bestimmung des aktiven Wasserstoffes der fraglichen Verbindung stimmt mit dem Befund des IR-Spektrums überein. Denn bei der Probe nach Tschugaeff-Zerewitinoff wurde kein Methan entwickelt. Es fehlen also die beiden aktiven Wasserstoffatome, die bei einer am Stickstoff nicht alkylierten Bispidin-Struktur vorhanden sein müssten. Obwohl sich die beiden Bruttoformeln der für die Verbindung in Betracht kommenden Substanzen bei einem Mol.-Gew. von 292 und 304 nur durch ein Kohlenstoffatom unterscheiden, ist die Differenz der beiden Kohlenstoffwerte doch noch wesentlich grösser als die Fehlergrenze der quantitativen Mikroanalyse. Ein Vergleich der errechneten Werte mit den von uns und auch mit den von ZU-YOONG-KYI und W. WILSON[1] gefundenen Analysenwerten fällt eindeutig zugunsten des 5.7-Di-

phenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (II) aus.

	% C	% H	% N
1.5-Diphenylbispidinon-(9) (I) Ber.: $C_{19}H_{20}N_2O$ (292.4)	78.05	6.90	9.58
5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (II) $C_{20}H_{20}N_2O$ (304.4)	78.92	6.62	9.20
Gefundene Werte	78.70	6.90	9.16
In der Lit. angegebene Werte	78.60	6.70	9.60

Als Strukturbeweis für die bei der Mannich-Kondensation erhaltene Substanz führten die Autoren das N,N'-Diacetyl-1.5-diphenyl-bispidon-(9) (III), N,N'-Dibenzoyl-1.5-diphenyl-bispidon-(9) und N,N'-Bisbenzolsulfonyl-1.5-diphenyl-bispidon-(9) an. Diese Verbindungen hatten sie bei der Behandlung der Ausgangsverbindung mit Acetanhydrid, Benzoylchlorid bzw. Benzolsulfonsäurechlorid erhalten. Diese Derivate können jedoch nicht als Beweis für das Vorhandensein einer Bispidinstruktur gelten, denn H. STETTER und R. MERTEN[6] erhielten unter ähnlichen Reaktionsbedingungen,vom 1.3-Diaza-adamantan ausgehend,mit salpetriger Säure und mit p-Toluolsulfochlorid ebenfalls N,N'-Dinitroso-bispidin bzw. N,N'-Ditosyl-bispidin, wobei jeweils die Methylenbrücke zwischen den beiden Stickstoffatomen herausgespalten worden war. Ausserdem haben auch P. GRIESS und G. HARROW[7] aus Urotropin und salpetriger Säure ein Dinitrosoderivat des um eine Methylengruppe ärmeren Pentamethylentetramins erhalten.

Einen Widerspruch zu den klaren Ergebnissen der Elementaranalyse und des IR-Spektrums stellte jedoch zunächst das Ergebnis der sauren Verseifung des N,N'-Diacetyl-1.5-diphenyl-bispidons-(9) (III) dar. ZU-YOONG-KYI und W. WILSON[1] und auch H. STETTER und H. SCHÄFER[4] erhielten nämlich dabei in über 70proz. Ausbeute die Ausgangsverbindung zurück. Dies ist ohne teilweise Zersetzung der Verbindung und ohne Sekundärreaktionen nur beim 1.5-Diphenyl-bispidon-(9) (I), jedoch nicht beim 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (II) als Ausgangsverbindung möglich. Denn bei letzterer Verbindung wird durch die Acetylierung, wie aus dem Reaktionsschema (s.S. 5) ersichtlich ist, eine Methylenbrücke herausgespalten. Diese müsste, um die Ausgangsverbindung zurückzuerhalten, bei der Verseifung des Diazetylderivates wieder eingebaut werden. Um die Identität des Verseifungsproduktes mit der Ausgangsverbindung eindeutig zu beweisen, wurden die beiden Reaktionen wiederholt und vom Endprodukt wurde das IR-Spektrum aufgenommen. Dieses stimmte mit dem der Ausgangsverbindung (Abb. 1) überein, wodurch die Identität der beiden Verbindungen klar bewiesen ist. Da man geneigt ist, stets die einfacher verlaufende Reaktion als die wahrscheinlichere anzunehmen, schien dieses Ergebnis gegen eine 1.3-Diaza-adamantan-Struktur zu sprechen.


II
$(Ac)_2O$
III
$(Ac)_2O$
I
[HCl]
I

2. Reduktion der Ausgangsverbindung.

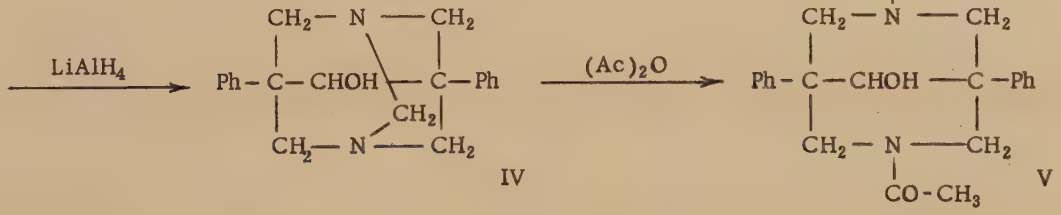
Da die Struktur der fraglichen Verbindung wegen dieses Widerspruches zunächst nicht eindeutig bewiesen werden konnte, wurde deren Carbonylgruppe reduziert und dadurch ein stabileres System erhalten, das für eventuelle Umlagerungen, Abspaltung von Formaldehyd oder Zersetzungsreaktionen nicht mehr so zugänglich war.

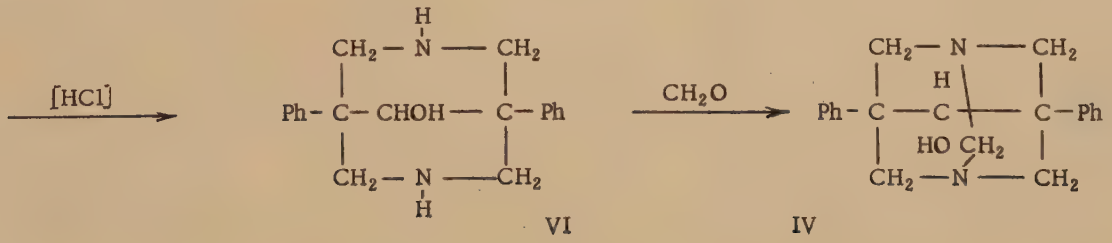
Bei der Reduktion der Carbonylgruppe der fraglichen Verbindung mit Lithiumalanat in Tetrahydrofuran wurde ein Produkt erhalten, das von S. CHIAVARELLI, S. SETTIMJ und H. MAGALHAES ALVES[2], die diese Reduktion ebenfalls durchgeführt hatten, als 1.5-Diphenyl-bispidinol-(9) (VI) bezeichnet wurde. In diesem Falle konnte jedoch eindeutig bewiesen werden, dass es sich bei dem Reduktionsprodukt um das 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanol-(6) (IV) handeln muss. So wurde bei der Bestimmung des aktiven Wasserstoffes nach Tschugaef-Zerewitinoff nur ein aktives Wasserstoffatom pro Molekül der Verbindung gefunden. Dieses muss der bei der Reduktion entstandenen Hydroxylgruppe zugeordnet werden. Es fehlen hier also, auch in Übereinstimmung mit dem Ergebnis des IR-Spektrums (s. A. Abb. 2), die beiden sekundären Aminogruppen der Bispidin-Struktur mit ihren aktiven Wasserstoffatomen. Den klarsten und eindeutigsten Beweis für die 1.3-Diaza-adamantan-Struktur lieferte hier jedoch im Gegensatz zur Ausgangsverbindung die Acetylierung und die darauffolgende Verseifung des Diacetylderivates. Das durch Einwirken von Acetanhydrid erhaltene N,N'-Diacetyl-1.5-diphenyl-bispidinol-(9) (V) ergab nämlich bei der Verseifung mit Salzsäure 1.5-Diphenyl-bispidinol-(9) (VI). Bei der reduzierten Verbindung ist also diese Reaktion in der erwarteten Richtung verlaufen und bei der Verseifung des Diacetylderivates ein Produkt entstanden, das keine Methylenbrücke zwischen den Stickstoffatomen mehr besitzt (s. Schema S.7).

Als Beweis für die Bispidin-Struktur des 1.5-Diphenyl-bispidinols-(9) (VI) kann neben der Elementaranalyse das Auftreten der erwarteten ν(NH)-Absorption im IR-Spektrum der Verbindung im Bereich um 3270 cm^{-1} (s. A. Abb. 3) angeführt werden. Ganz eindeutig wird die Struktur jedoch dadurch bewiesen, dass sich 1.5-Diphenyl-bispidinol-(6) (VI) mit Paraformaldehyd wieder sehr leicht zum 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanol-(6) (IV) kondensieren lässt. Das Kondensationsprodukt zeigt den gleichen Schmp. und ergibt das gleiche IR-Spektrum (s. A. Abb. 2) wie das 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanol-(6) (IV), welches bei der Lithiumalanat-Reduktion der Ausgangsverbindung erhalten worden war. Diese Reaktion ist also auch zugleich ein Beweis für die 1.3-Diaza-adamantan-Struktur der bei der Lithiumalanat-Reduktion erhaltenen Verbindung.

Die Carbonylgruppe des 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (II) lässt sich auch nach Art der Meerwein-Ponndorf-Reduktion sehr leicht zur alkoholischen

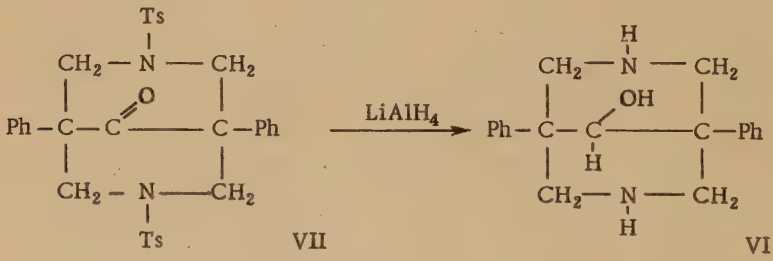
Ausgangs-
verbindung





Gruppe reduzieren. Die Ausgangsverbindung wird dabei in Diäthylenglykol mit Ätznatron auf 190° erhitzt und beim Abkühlen wird in nahezu quantitativer Ausbeute der Alkohol erhalten. Die Identität dieser Substanz mit dem bei der Lithiumalanat-Reduktion erhaltenen Produkt ergab sich aus dem gemeinsamen Schmelzpunkt und den übereinstimmenden Ergebnissen bei der Acetylierung und bei der Verseifung des Diacetylderivates.

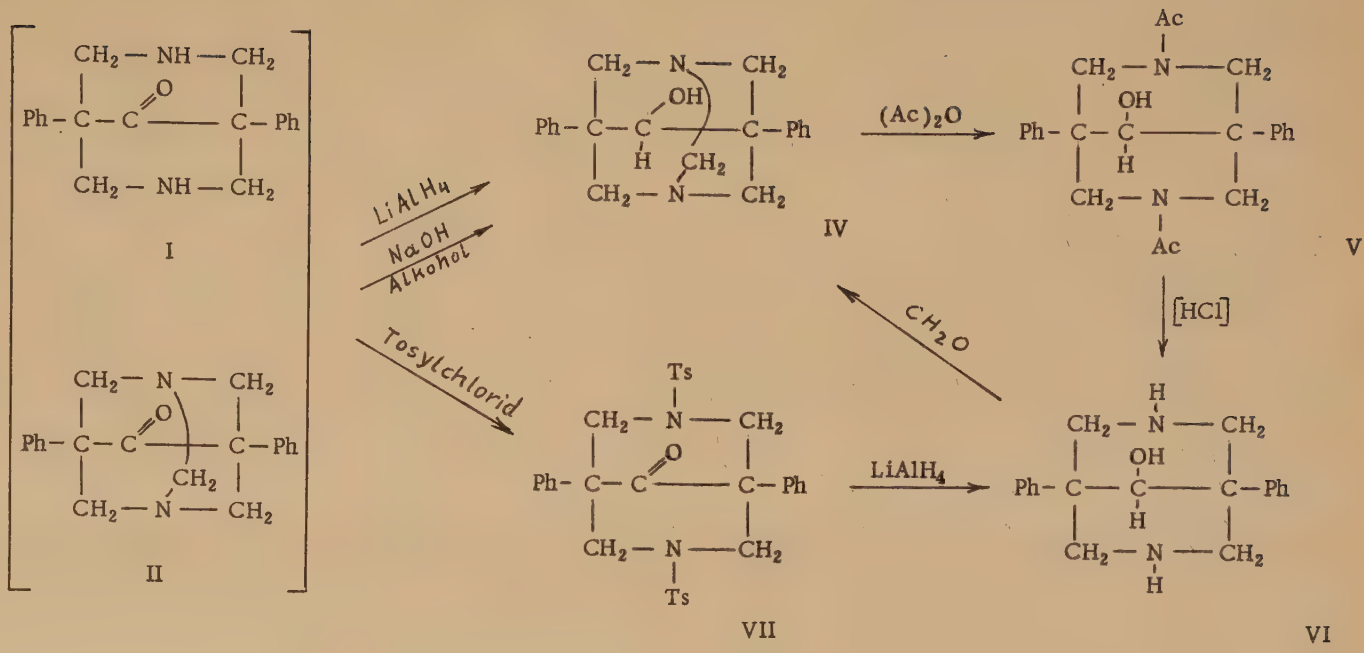
Bei der Lithiumalanat-Reduktion des N,N'-Ditosyl-1.5-diphenyl-bispidons-(9) (VII), das sich bei der Tosylierung von 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (II) ergab, wurde in guter Ausbeute 1.5-Diphenyl-bispidinol-(9) (VI) erhalten. Unter den Reaktionsbedingungen dieser Reaktion wurden also nur die beiden Tosylreste abgespalten und die Carbonylgruppe reduziert. In Analogie zu dieser Reaktion kann angenommen werden, dass auch bei der Lithiumalanat-Reduktion der Ausgangsverbindung nur eine Reduktion der Carbonyl-Gruppe erfolgt ist.



VII VI

Diese Reaktion kann deshalb als ein Beweis dafür angesehen werden, dass das Ausgangsprodukt, dessen Reduktion mit Lithiumalanat das 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanol-(6) (IV) ergab, eine Verbindung mit 1.3-Diaza-adamantanstruktur gewesen sein muss.

In dem folgenden Reaktionsschema (s. S. 9) sind die bisher durchgeführten, eindeutigen und für die Konstitutionsermittlung wichtigen Reaktionen aufgeführt. Von diesen Verbindungen ist die Struktur des 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanols-(6) (IV) absolut gesichert, da es möglich ist, die darin enthaltene Methylenbrücke zwischen den beiden Stickstoffatomen herauszuspalten und mit Formaldehyd wieder einzubauen. Wollte man nun der bei der Mannich-Kondensation entstandenen Ausgangsverbindung Bispidinstruktur (I), zuschreiben, so müsste neben der Reduktion der Carbonylgruppe noch eine Kondensation mit Formaldehyd erfolgen, um, wie es bei den beiden durchgeführten Reduktionen der Fall ist, das 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanol-(6) (IV) zu erhalten. Durch den zuletzt durchgeführten Versuch konnte jedoch gezeigt werden, dass unter den Bedingungen der Lithiumalanat-Reduktion keine Umwandlung einer Bispidinverbindung in eine 1.3-Diaza-adamantan-Verbindung erfolgt. Zur Sicherheit wurde auch noch die Alkalistabilität des 1.5-Diphenyl-bispidinols-(9) (VI) untersucht, da es das eigentliche

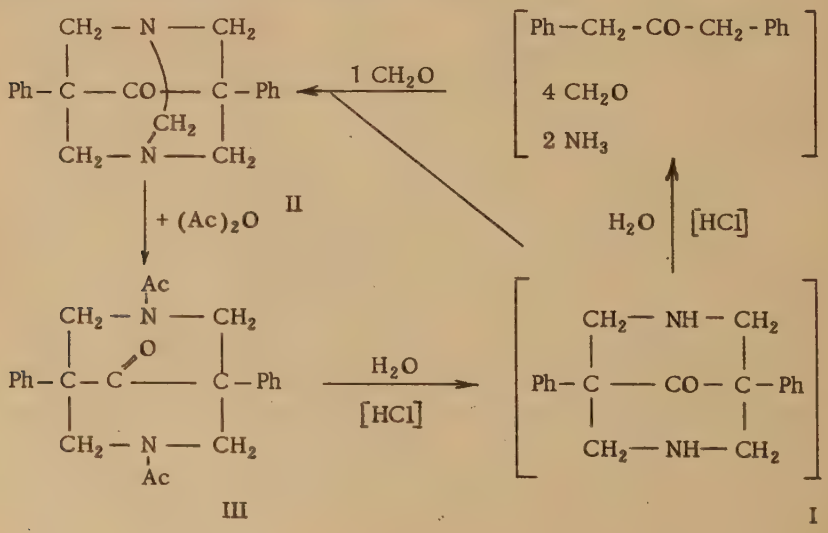

I
II
LiAlH4
NaOH
Alkohol
Tosylchlorid
IV
(Ac)2O
V
[HCl]
CH2O
VII
LiAlH4
VI

Reduktionsprodukt des 1.5-Diphenyl-bispidons-(9) (I) ist. Es wurde gefunden, dass die Verbindung bei der Temperatur des siedenden Äthanols stabil gegen Alkali ist und keine Neigung zeigt, unter teilweiser Zersetzung 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanol-(6) (IV) zu bilden. Es bleibt daher nur die Möglichkeit, der von ZU-YOONG-KYI und W. WILSON dargestellten Verbindung, in Übereinstimmung mit den Analysenergebnissen, die Struktur des 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (II) zuzuschreiben.

3. Nachweis für die Rückbildung von 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (II) aus N,N'-Diacetyl-1.5-diphenyl-bispidon-(9) (III).

Nachdem nun mit Hilfe der Reaktionen der reduzierten Verbindungen bewiesen worden war, dass es sich bei der fraglichen Verbindung um das 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (II) handelt, musste noch eine Erklärung und ein Beweis für die Möglichkeit der Rückbildung dieser Verbindung aus dem Diacetylderivat geliefert werden.

Da zur Rückbildung der Ausgangsverbindung unbedingt Formaldehyd benötigt wird, muss bei der Verseifung des Diacetylderivates ein Teil der Verbindung unter Entwicklung von Formaldehyd zersetzt werden. Als Erklärung dafür kann angenommen werden, dass das bei der Verseifung primär entstehende 1.5-Diphenyl-bispidon-(9) (I) in diesem Reaktionsmedium instabil ist und in Umkehrung der Mannich-Reaktion zum Teil in einer Gleichgewichtsreaktion zerfällt. Der dabei freiwerdende Formaldehyd wird dann sofort von dem noch unzersetzten 1.5-Diphenyl-bispidon-(9) (I) zur Bildung des stabileren 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (II) abgefangen. Es ergibt sich dafür folgender Reaktionsverlauf: (Die nicht isolierten Zwischenverbindungen sind eingeklammert.)



Um diesen Reaktionsverlauf zu beweisen, wurde das N,N'-Diacetyl-1.5-diphenyl-bispidon-(9) (III) in Gegenwart von 1.5-Diphenyl-bispidinol-(9) (VI) mit Salzsäure verseift. Aus dem Reaktionsgemisch konnte 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (II), unverändertes 1.5-Diphenyl-bispidinol-(9) (VI) und ausserdem noch 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanol-(6) (IV) isoliert werden. Letzteres konnte dabei nur aus 1.5-Diphenyl-bispidinol-(9) (VI) und Formaldehyd gebildet worden sein, der bei der Reaktion entstanden war. Damit ist der Beweis erbracht, dass bei der Verseifung des Diacetylderivates der Ketoverbindung Formaldehyd entsteht und dass dadurch die Rückbildung der Ausgangsverbindung möglich ist.

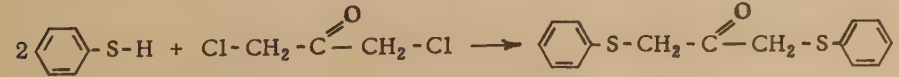
Interessant in diesem Zusammenhang ist auch das Verhalten des 1.5-Diphenyl-bispidinols-(9) (VI) bei höheren Temperaturen. Aus einer Probe der Verbindung, die auf über 200° erhitzt worden war und die sich dabei rot färbte, konnte nämlich bei der anschliessenden Reinigung 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanol-(6) (IV) isoliert werden. Es kam also auch hier unter teilweiser Zersetzung zur Entstehung von Formaldehyd, der dann zur Bildung der Methylenbrücke diente.

III. Synthese des 1.3-Diaza-adamantanols-(6) (XIV) aus dem 5.7-Bis-thiophenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (IX)

Nach der Ermittlung der Konstitution des 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (II) sollte nun als weiteres Ziel dieser Arbeit eine dem Dibenzylketon ähnliche Substanz gefunden werden, die gleich diesem mit Formaldehyd und Ammonazetat analog der von ZU-YOONG-KYI und W. WILSON entdeckten Reaktion reagiert. Bei dem Reaktionsprodukt sollte es aber möglich sein, dass es zu einer unsubstituierten 1.3-Diaza-adamantan-Verbindung abgebaut werden kann. Das 1.3-Bis-thiophenyl-aceton (VIII) erschien nun dafür geeignet zu sein, diese Voraussetzungen zu erfüllen. Es war nämlich zu vermuten, dass auch in diesem Acetonderivat die 4 aliphatischen Wasserstoffatome die für die vierfache Mannich-Kondensation erforderliche Acidität aufweisen, und dass sich später die Thiophenolreste abspalten lassen würden.

1. Darstellung des 1.3-Bis-thiophenyl-acetons (VIII).

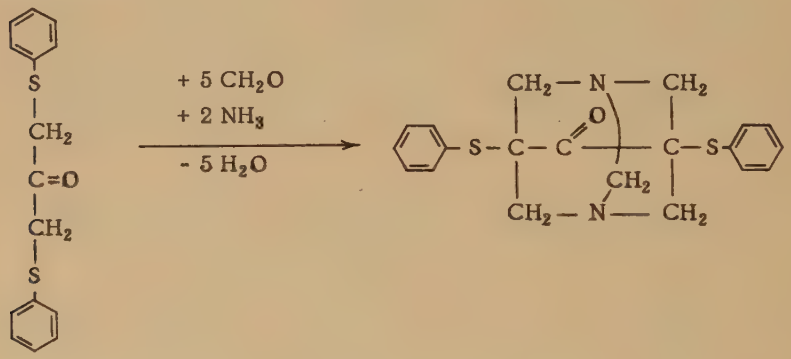
Das 1.3-Bis-thiophenyl-aceton (VIII) ist schon im Jahre 1892 von R. OTTO und J. TRÖGER[8] dargestellt worden. Sie beschrieben die Verbindung als eine gelbe, zähe Flüssigkeit. Vor wenigen Jahren erhielt jedoch L. SCHOTTE[9] bei der Umsetzung einer alkoholischen Lösung von Thiophenol und Kaliumhydroxyd mit einer alkoholischen Lösung von 1.3-Dichloraceton die Verbindung als feste Substanz.



Durch eine Änderung der Reaktionsbedingungen und der Aufarbeitung konnte eine Erhöhung der Ausbeute um fast 15% erzielt werden.

2. Synthese des 5.7-Bis-thiophenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (IX).

Bei der Kondensation des 1.3-Bis-thiophenyl-acetons (VIII) mit überschüssigem Ammonacetat und 5 Äquivalenten Formaldehyd wurde analog zum Dibenzylketon das 5.7-Bis-thiophenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (IX) in einem Reaktionsschritt erhalten. Das Produkt fiel dabei aus der dunkelbraunen Reaktionslösung in schon sehr reiner Form an und war zum Unterschied von der Ausgangsverbindung absolut geruchlos.



Dass es sich dabei nicht um eine Verbindung mit Bispidinstruktur handelt, kann aus den Gründen angenommen werden, die auch im vorangehenden Abschnitt für eine 1.3-Diaza-adamantan-Struktur gesprochen haben. Den Beweis liefert die Elementaranalyse und das IR-Spektrum (s. A. Abb.4). Letzteres zeigt die ν(CO)-Absorption bei 1690 cm^{-1} und die Absorptionsbande des einfach substituierten Benzolkerns bei 700 cm^{-1}. Es fehlt aber die für die Bispidinstruktur charakteristische ν(NH)-Absorption.

3. Versuche zur Entschwefelung des 5.7-Bis-thiophenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (IX).

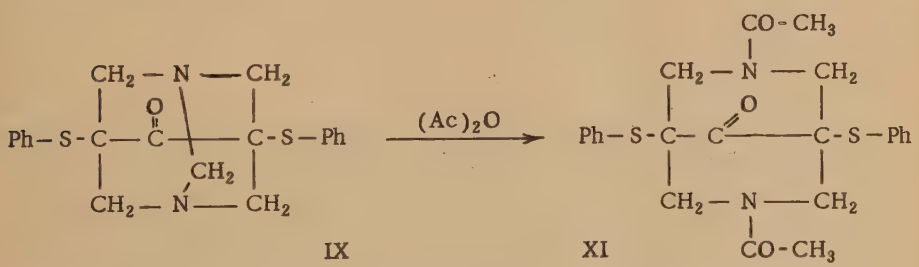
Zur Abspaltung der beiden Thiophenolreste an den beiden Brückenkohlenstoffatomen wurde das 5.7-Bis-thiophenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (IX) in siedendem Dioxan oder Isopropylalkohol mit wasserstoffhaltigem Raney-Nickel[10] behandelt. Bei der anschliessenden Aufarbeitung des Reaktionsproduktes konnte ausser einer noch schwefelhaltigen Verbindung keine einheitliche Substanz gewonnen werden. Auch die fraktionierte Kristallisation des tosylierten Produktes führte nicht zur Isolierung einer definierten Verbindung mit den erwarteten Analysenwerten. Eine Verlängerung der Reaktionszeit, grössere Mengen Raney-

Nickel oder auch Abfiltrieren und erneutes Zugeben von Raney-Nickel ergaben keine Änderung des Versuchsergebnisses in der gewünschten Richtung.

Bei der oben erwähnten Verbindung, die beim Abkühlen der Reaktionslösung in geringer Menge als einheitliche Substanz anfiel, handelt es sich um das 5.7-Bis-thiophenyl-1.3-diaza-adamantanol-(6) (X). Da sich hier infolge der Differenz von nur 2 Wasserstoffatomen in der Bruttoformel die einzelnen Werte der Elementaranalyse von denen des Ausgangsmaterials nur sehr wenig unterscheiden, kann zur Charakterisierung der Verbindung nur das IR-Spektrum (s. A.Abb. 5) herangezogen werden. Aus diesem geht allerdings die angegebene Struktur eindeutig hervor, da hier die ν(CO)-Absorption des 5.7-Bis-thiophenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (IX) fehlt. Dafür tritt, wenn auch nicht scharf, die ν(OH)-Absorption auf. In der undeutlichen Ausbildung der ν(OH)-Absorption gleicht es den Spektren des 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanols-(6) (IV) und 1.5-Diphenyl-bispidinols-(9) (VI) (s. Abb. 2 und 3), bei denen diese Bande ebenfalls nicht scharf ausgebildet ist. In ihren chemischen Eigenschaften verhält sich die weisse, kristalline Substanz nahezu wie die Ausgangsverbindung und ist nur in Alkohol etwas leichter löslich.

4. Darstellung der Diacetylverbindung und Abspaltung der Thiophenolreste.

Nachdem es nicht gelungen war, vom 5.7-Bis-thiophenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (IX) durch Abspaltung der Thiophenolreste ein einheitliches, schwefelfreies Produkt zu erhalten, wurde die Verbindung mit Acetanhydrid umgesetzt. Um die Reaktion zu starten und um zu erreichen, dass die Ausgangsverbindung vollkommen mit dem Anhydrid durchreagiert, war es hier notwendig, das Reaktionsgemisch mehrere Stunden zum Sieden zu erhitzen, wobei sich die Substanz dann allmählich auflöste.

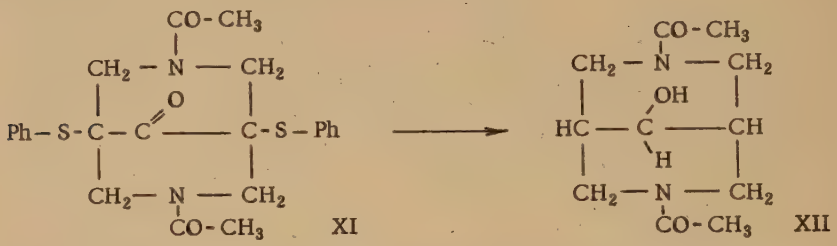


IX XI

Beim 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (II) hatte es genügt, die Reaktion in der Kälte anzusetzen und durch die entstehende Reaktionswärme zu Ende reagieren zu lassen. Um die Acetylierung eventuell umgehen zu können, wurde auch ein Versuch unternommen, das N,N'-Diacetyl-1.5-bis-thiophenyl-bispidon-(9) (XI) in einem Reaktionsschritt aus 1.3-Bis-thiophenyl-aceton, Formaldehyd und

Acetamid zu erhalten. Aus dem Reaktionsprodukt konnte jedoch keine feste kristalline Substanz isoliert werden.

Zur Abspaltung der Thiophenolreste wurde das N,N'-Diacetyl-1.5-bis-thiophenyl-bispidon-(9) (XI) in siedendem Äthanol mit wasserstoffhaltigem Raney-Nickel[10] behandelt. Nach einmaliger Erneuerung des Katalysators konnte dann meist schon ein schwefelfreies Produkt erhalten werden. Dieser auffallende Unterschied in der Reaktionsweise des 5.7-Bis-thiophenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (IX) einerseits und dessen Diacetylderivat (XI) andererseits mit wasserstoffhaltigem Raney-Nickel lässt sich vielleicht durch die verschiedenen sterischen Verhältnisse bei den beiden Ringsystemen erklären. Als Reaktionsprodukt ergab sich eindeutig das N,N'-Diacetyl-bispidinol-(9) (XII).

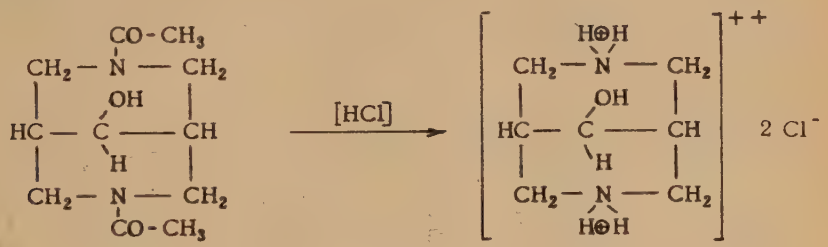


Die Abspaltung der Thiophenolreste und die Reduktion der Carbonylgruppe ging aus der negativen Probe auf Schwefel, dem IR-Spektrum (s.A. Abb. 6) und der Elementaranalyse hervor. Im IR-Spektrum fehlten nämlich die für monosubstituierte Benzolkerne charakteristische Bande bei 700 cm^{-1} und die ν(CO)-Absorption. Im Gegensatz zu den kohlenstoffsubstituierten Diaza-adamantanolen und Bispidinolen ist hier die ν(OH)Absorption bei 3320 cm^{-1} auffallend stark und scharf ausgeprägt. Die ν(N-CO)-Absorption der Acetamidgruppe liegt bei 1620-1650 cm^{-1}.

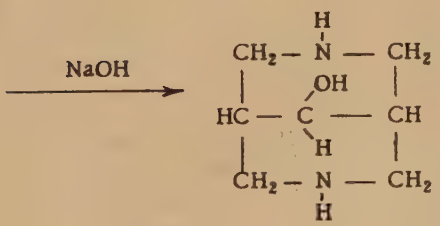
5. Darstellung des Bispidinols-(9) (XIII).

Durch die Behandlung des N,N'-Diacetyl-bispidinols-(9) (XII) mit halbkonzentrierter Salzsäure wurden die beiden Acetylgruppen abgespalten und das salzsaure Salz des Bispidinols-(9) (XIII) erhalten. Es ist ein farbloses, kristallines Salz, das sehr beständig ist. Die Werte der Elementaranalyse ergaben, dass es sich dabei um das Dihydrochlorid des Bispidinols-(9) (XIII) handelt. Beim Bispidin selbst kann, wie H. STETTER und R. MERTEN berichten[3], das Dihydrochlorid nur durch Überleiten von trockenem HCl-Gas über die freie Base erhalten werden, während es hier auch aus methanolischer Lösung in analysenreiner Form anfällt. Bei einem Versuch zur Darstellung des freien Bispidinols-(9) durch Extraktion einer wässrigen alkalischen Lösung konnte weder mit Äther noch mit

Benzol oder Äthylenchlorid ein Auszug erhalten werden. Es war jedoch möglich, das freie Bispidinol-(9) (XIII) durch Sublimation des Rückstandes zu erhalten, der sich ergab, wenn man aus dem Hydrochlorid in alkoholischer Lösung die Base durch Alkali in Freiheit setzte und das Lösungsmittel abdestillierte. Das Bispidinol-(9) (XIII) ist eine hochschmelzende, farblose und sehr hygroskopische Verbindung. Da sich die Substanz nicht für die Elementaranalyse eignete, wurde sie zur Charakterisierung wieder in das Dihydrochlorid verwandelt, das bereits analysiert worden war. Ausserdem geht die Struktur auch aus dem IR-Spektrum (s. Anhang Abb. 7) hervor. Wenn hier auch die Valenzschwingung der sekundären Aminogruppe zwischen der ν(OH)-Absorption und den Banden der CH- und CH_2-Gruppen nicht ausgeprägt ist, so tritt doch eindeutig die Deformationsschwingung der sekundären Aminogruppe bei 1575 cm^{-1} auf.



XII



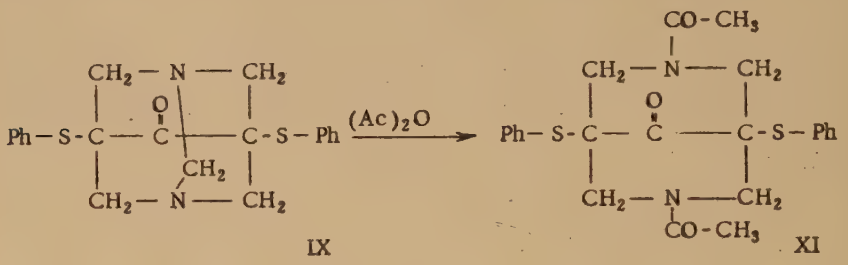
XIII

6. Darstellung des 1.3-Diaza-adamantanols-(6) (XIV).

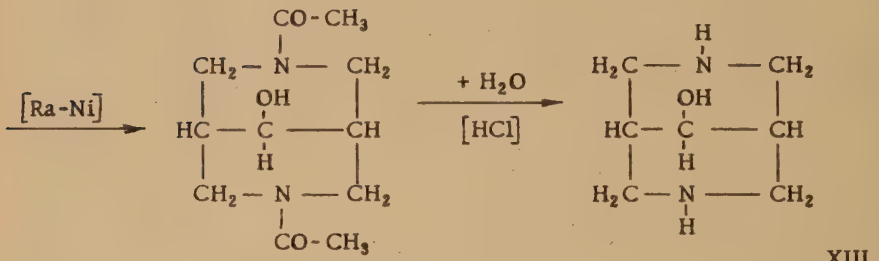
Das Dihydrochlorid des Bispidinols-(9) (XIII) wurde in neutraler alkoholischer Lösung mit Paraformaldehyd umgesetzt und nach dem Einleiten von Salzsäuregas konnte ein sehr hygroskopisches Hydrochlorid gewonnen werden, welches, wie aus dem Stickstoffwert der Analyse hervorgeht, das Dihydrochlorid des 1.3-Diaza-adamantanols-(6) (XIV) war. Das freie 1.3-Diaza-adamantanol-(6) (XIV) wurde durch Sublimation des Rückstandes erhalten, der sich beim Eindampfen einer alkalisch gemachten Lösung des Hydrochlorids ergab. Die sehr leichte

Flüchtigkeit hat es mit den anderen, nur wenig substituierten Adamantanverbindungen gemeinsam. Im IR-Spektrum (s. Abb. 8) findet sich als charakteristische Bande nur die ν(OH)-Absorption bei 3430 cm^{-1}.

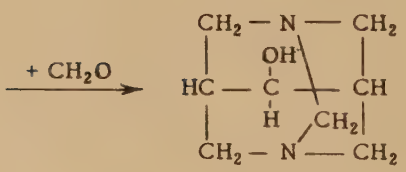
Für die Synthese des 1.3-Diaza-adamantanols-(6) (XIV) ergibt sich also, vom 5.7-Bis-thiophenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (IX) ausgehend, folgender Reaktionsweg:



IX XI



XII XIII



XIV

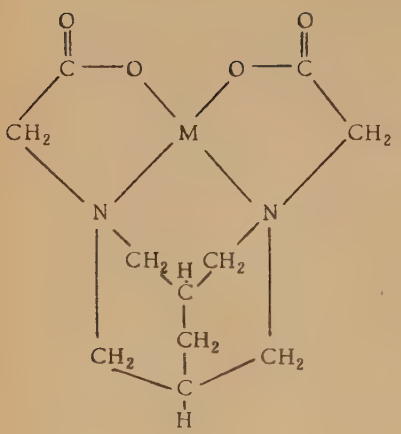
IV.

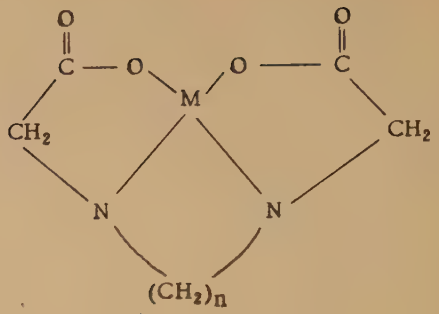
1. Das Chelatbildungsvermögen der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV).

Wie aus der zu Beginn dieser Arbeit erwähnten Struktur des Bispidins hervorgeht, kann dieses auch als ein N,N'-dialkyliertes Trimethylendiamin aufgefasst werden. Das Trimethylendiamin gehört nun zu der eingangs erwähnten Gruppe von Verbindungen, die als Amine selbst und vor allem dann, wenn die beiden Stickstoffatome mit Essigsäureresten substituiert werden, leicht Komplexe bilden. Die dabei entstehenden Verbindungen werden als Metallchelate bezeichnet. Darunter versteht man die Verkoppelung von zwei oder mehr Atomen eines Moleküls mit einem Metall-Ion unter Ringbildung. Chelate mit fünf- und sechsgliedrigen Ringen sind dabei die stabilsten und daher auch die bekanntesten und häufigsten. Ausserdem wächst die Stabilität der Chelate mit der Anzahl der Ringe, die bei deren Bildung entstehen.

Da das Bispidin zwei sekundäre Aminogruppen besitzt, die zur Aufnahme von nur je einem Essigsäurerest befähigt sind, müssten die Eigenschaften dieses dadurch entstehenden Bispidinderivates in bezug auf die Komplexbildung mit denen der Trimethylendiamindiessigsäure zu vergleichen sein. Denn die Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) besitzt ebenfalls drei Kohlenstoffatome zwischen den Stickstoffatomen und sie kann wie jene zur Chelatbildung 4 Koordinationspartner zur Verfügung stellen. Dies sind die beiden Stickstoffatome des Bispidins mit ihren freien Elektronenpaaren und die anionischen Sauerstoffatome der beiden Essigsäurereste. Aus diesem Grunde wird die Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) als vierzähnig bezeichnet. Infolge der Struktur des Bispidins ist es jedoch wahrscheinlicher, dass die beiden Stickstoffatome der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) und dadurch auch die Carboxylgruppen der Essigsäurereste einen geringeren Abstand voneinander haben und deshalb in einer günstigeren Lage für die Chelatbildung sind. Folglich müsste die Stabilität ihrer Chelate eher mit jener der Äthylendiamindiessigsäure zu vergleichen sein, was, wie das Ergebnis der Bestimmung der Stabilitätskonstanten zeigt, auch zutrifft.

Einen weiteren Vorteil für die Chelatbildung erbringt die Doppelringstruktur dadurch, dass bei der Reaktion der Bispidin-3.7-diessigsäure mit Metall-Ionen zwei fünfgliedrige und zwei sechsgliedrige Ringe gebildet werden, von denen einer der sechsgliedrigen Ringe das Kohlenstoffatom 1 und der andere das Kohlenstoffatom 5 des Bispidins einschliesst. Dies ist deutlich aus umstehender Formel zu erkennen. Es entsteht also ein Sechsring mehr als bei der Reaktion von Metall-Ionen mit Polymethylendiamindiessigsäuren.





2. Die Darstellung der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV).

Das Ausgangsprodukt für die Darstellung der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) war das Bispidin, für das in letzter Zeit mehrere Synthesemöglichkeiten veröffentlicht worden waren[11]. Jedoch fanden erst H. STETTER u. H. HENNIG[3] einen Reaktionsweg, der es gestattete, grössere Mengen der Substanz darzustellen. Die Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) wurde durch Umsetzung einer wässrigen Lösung des Bispidins mit der berechneten Menge Monochloressigsäure gewonnen. Die Reaktion verlief nur glatt, wenn der Lösung der Monochloressigsäure soviel Alkali zugesetzt worden war, dass es sowohl für die Neutralisation der Carboxylgruppe als auch für die Neutralisation der bei der Reaktion entstehenden Salzsäure ausreichte. Zur Abscheidung aus der Reaktionslösung und zur Reinigung wurde die entstandene Aminosäure als Bariumsalz gefällt. Die freie Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) ist ein in Wasser sehr leicht lösliches, farbloses Pulver, das mit Cu^{++}-Ionen in wässriger Lösung die für Aminosäuren charakteristische tiefblaue Färbung ergibt.

Bei der Analyse des aus den äquivalenten Mengen Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) und Kupferacetat hergestellten Kupfer(II)-bispidin-diacetates ergaben sich Werte, die genau mit den Werten der Bruttoformel des Monohydrates übereinstimmten. Beim Erhitzen dieses Salzes auf 170° verliert es dieses eine, den Kupfersalzen aller Aminosäuren charakteristische Kristallwasser und wird hellviolett gefärbt.

3. Die Dissoziationskonstanten der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV).

Zur Bestimmung der Dissoziationskonstanten der Bispidin-3.7-diessigsäure, deren Werte sowohl für die Beschreibung der Säure als auch für die später erfolgende

Bestimmung der Stabilitätskonstanten ihrer Chelate wichtig sind, wurde das übliche und wohl auch zuverlässigste Verfahren der potentiometrischen Messung der pH-Werte bei der Titration der Säure mit Lauge angewendet. Da es sich bei der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) um eine zweibasische Säure (H_2X) handelt, sind folgende Säure-Basengleichgewichte zu bestimmen:

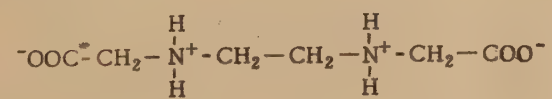
$$H_2X \rightleftharpoons HX^- + H^+ \qquad K_1 = \frac{(H^+)(HX^-)}{(H_2X)} \qquad 1)$$

$$HX^- \rightleftharpoons X^{--} + H^+ \qquad K_2 = \frac{(H^+)(X^{--})}{(HX^-)} \qquad 2)$$

Die Klammern sollen hier wie üblich die Aktivitäten ausdrücken. In die Berechnung der Dissoziationskonstanten wurden jedoch zur Vereinfachung, die Konzentrationen eingesetzt. Die Titration wurde aber bei sehr niedriger Säurekonzentration durchgeführt, wodurch dann Aktivität und Molarität nahezu gleich wurden. Die bei der Titration gemessenen pH-Werte wurden in Abhängigkeit von a als Kurve dargestellt, wobei a die Zahl der pro Mol Aminosäure zugegebenen Mole Base bedeutet. Bei der Betrachtung dieser Titrationskurve (Abb. B) kann man erkennen, dass es sich dabei in Übereinstimmung mit der eingewogenen Substanz und der zugegebenen Menge Lauge um die Neutralisation einer zweibasischen Säure handelt, deren Carboxylgruppen in zwei gut getrennten Stufen dissoziieren. Die Kurve zeigt deshalb bei a = 1 einen gut definierten Wendepunkt. Für die negativen Logarithmen der 1. und 2. Dissoziationskonstanten (pK_1 und pK_2) ergaben sich bei der Berechnung mit Hilfe einer algebraischen Methode nach S. CHABEREK, Jr. u. A.E. MARTELL[12] folgende Werte:

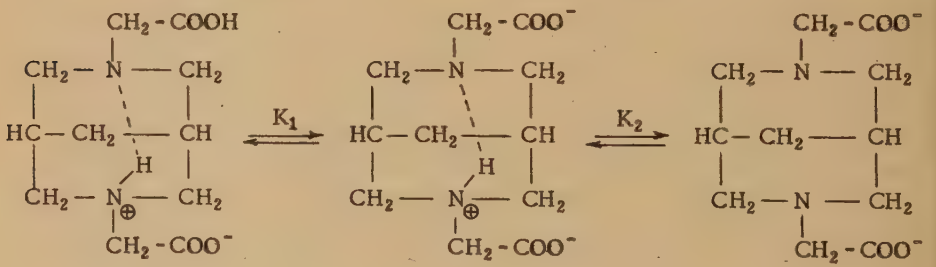
$$pK_1 = 4.19 \quad \text{und} \quad pK_2 = 11.93.$$

Da bei der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) auf jedes der beiden Stickstoffatome ein Essigsäurerest trifft und ihr daher die Möglichkeit der Bildung eines Doppelbetains gegeben ist, müsste sie in bezug auf die Acidität ihrer Wasserstoffatome ebenfalls am besten mit der Äthylen-diamin-N,N'-diessigsäure zu vergleichen sein. S. CHABAREK, Jr. und A.E. MARTELL[13] fanden für diese Aminosäure $pK_1 = 6.42$ und $pK_2 = 9.46$ und schrieben ihr auf Grund dieser Werte folgende Doppelbetainstruktur zu:



Vergleicht man damit den pK_1-Wert der Bispidin-diessigsäure, so findet man ihn um mehr als zwei Einheiten niedriger und damit in einem Bereich, in dem gewöhnlich nur die Dissoziationskonstanten von Carboxylgruppen zu finden sind. So beträgt z.B. nach G. SCHWARZENBACH u. H. ACKERMANN[14] der pK_2-Wert der 1.2-Diaminocyclohexan-N,N'-tetraessigsäure 3.5, wobei es sich hier um die Dissoziation einer Carboxylgruppe handeln muss. Denn den vier Essigsäuregruppen stehen hier nur zwei Stickstoffatome für eine Betainbildung zur Verfügung und die damit tatsächlich gebildeten Ammonium-Ionen kann man an dem pK_3 = 6.12 und pK_4 = 11.70 erkennen. Interessant in diesem Zusammenhang ist auch ein Vergleich dieses pK_3-Wertes mit dem der 1.3-Diaminocyclohexan-N,N'-tetraessigsäure, bei der die beiden Stickstoffatome weiter voneinander entfernt sind. Er ist um 2.4 Einheiten höher und beträgt 8.55. Infolge des durch die grössere Entfernung bedingten geringeren Einflusses der beiden Ammonium-Ionen aufeinander erfolgt hier also die Dissoziation des ersten Ammonium-Ions wesentlich später als bei der 1.2-Diaminocyclohexan-N,N'-tetraessigsäure. Das Ergebnis dieser Vergleiche lässt also vermuten, dass bei der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) in der ersten Stufe eine Carboxylgruppe und in der zweiten Stufe eine Ammoniumgruppe dissoziiert, deren pK-Wert fast mit dem pK_4-Wert der 1.2- der Diaminocyclohexan-N,N'-tetraessigsäure übereinstimmt.

Nach G. SCHWARZENBACH und H. ACKERMANN[14] kann als Ursache für die aussergewöhnlich grossen pK_4-Werte sowohl der 1.2-Diaminocyclohexan-N,N'-Tetraessigsäure als auch der Bispidin-3.7-diessigsäure vermutet werden, dass das Proton des Betain-Ammonium-Ions zwischen den beiden Stickstoffatomen eine Wasserstoffbrücke bildet und daher schwerer abdissoziiert. Es ergibt sich daher für die Dissoziation der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) folgendes Schema:



4. Die Stabilitätskonstanten der Chelate der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV).

Das wichtigste Charakteristikum für die Beschreibung und auch für eine eventuelle Anwendung eines Metallchelates ist die Stabilität der Verbindung von Metall und Ligand. Da die Chelatbildung wie die Dissoziation einer Säure eine Gleich-

gewichtsreaktion zwischen Metall (M) und den Liganden (nX) einerseits und der Verbindung (MX_n) andererseits ist, ergeben sich für die Gleichgewichtskonstanten der Chelatbildung folgende Gleichungen:

$$M + nX \rightleftharpoons MX_n \qquad K = \frac{(MX_n)}{(M)(X)^n} \qquad 1)$$

Die Klammern bedeuten hier wiederum Aktivitäten, jedoch wurden bei der Berechnung der Gleichgewichtskonstanten der Chelate wieder Molaritäten eingesetzt. Um aber den dadurch entstehenden Fehler so klein wie möglich zu halten, wurde ebenfalls mit sehr geringen Konzentrationen gearbeitet. Die auf diese Weise erhaltenen Chelatstabilitätskonstanten, welche gewöhnlich in der Praxis bestimmt werden, bezeichnet man als scheinbare Konstanten K_C, im Gegensatz zu der thermodynamischen Gleichgewichtskonstanten K, die man auf verschiedene Weise aus K_C berechnen kann. Die ersten quantitativen Untersuchungen und Methoden zur Bestimmung der Stabilität der Komplexe stammen von J. BJERRUM[15] . Die von ihm aufgestellten Gleichungen sind so allgemein gehalten, dass sie nicht nur auf die Komplexbildung, sondern auf jede Gleichgewichtsreaktion angewendet werden können. Dann ist es vor allem G. SCHWARZENBACH gewesen, der in zahlreichen Veröffentlichungen sehr wesentlich zur Aufklärung der Komplexbildung beigetragen hat, im besonderen zur Bestimmung der Stabilitätskonstanten der Chelate der Polyaminoessigsäuren, zu denen auch die Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) gehört. Nach seinen theorethischen Ausführungen[5] wurden die Stabilitätskonstanten der Bispidindiacetate mit Hilfe der potentiometrischen Messung der Wasserstoffionenkonzentration bestimmt, eine Methode, die A.E. MARTELL u. M. CALVIN[16] als die genaueste und zuverlässigste bezeichnen. Die Möglichkeit, mit Hilfe der pH-Messung die Stabilitätskonstanten der Chelate bestimmen zu können, ergibt sich aus der direkten Beeinflussung des pH-Wertes der Reaktionslösung durch die Chelatbildung. Dabei werden nämlich ein oder mehrere meist schwach saure Protonen der Chelatbildner, bei denen es sich vorwiegend um Säuren handelt, durch die Metall-Ionen in Freiheit gesetzt. Da die Reaktion des Metall-Ions mit dem Liganden gewöhnlich erst nach der Neutralisation der stärker aziden Protonen erfolgt, ergibt sich folgende Gleichung:

$$M^{++} + HX^- \rightleftharpoons MX + H^+ \qquad 3)$$

Diese lässt sich in zwei weitere Gleichungen zerlegen, welche die beiden bei der Komplexbildung vor sich gehenden Reaktionen getrennt beschreiben. Dies ist einmal die Verschiebung des Dissoziationsgleichgewichtes der Säure 4) und dann die Verbindung der Ionen selbst 5), die zur Chelatbildung keine Umwandlung mehr zu erfahren brauchen:

$HX^- \rightleftharpoons X^{--} + H^+$ 4) und $M^{++} + X^{--} \rightleftharpoons MX$ 5)

Aus der Betrachtung dieser beiden Gleichungen kann man erkennen, dass das Dissoziationsgleichgewicht der Säure HX^- so lange unter Freigabe von Protonen nach rechts verschoben wird, wie die dabei ebenfalls freiwerdenden Säureanionen X^{--} durch die Metall-Ionen M^{++} unter Chelatbildung abgefangen werden. Dies erfolgt bis zur Einstellung des Gleichgewichtes 5). Die bei der Chelatbildung in Freiheit gesetzten Protonen bewirken also ein Absinken des pH-Wertes und zwar umso mehr, je leichter sich die verschiedenen Metall-Ionen mit dem Liganden verbinden. Da nun die letztere der beiden Gleichungen definitionsgemäss der Ausdruck für die Stabilitätskonstante eines Metallchelates ist, ist hiermit der Zusammenhang zwischen Chelatstabilität und pH-Wert der Reaktionslösung gegeben.

Bei der Bestimmung der Stabilitätskonstanten der Chelate wurde genauso verfahren wie bei der Bestimmung der Dissoziationskonstanten der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV), nur wurde der Säurelösung vor der Titration mit Kalilauge noch die äquivalente Menge des Metallsalzes zugesetzt, dessen Kation auf die Fähigkeit zur Bildung von Chelaten untersucht werden sollte. Die bei der Titration erhaltenen pH-Werte wurden wiederum in Abhängigkeit von a (a = die pro Mol Säure zugefügten Mole Lauge) für jedes Chelat als Kurve dargestellt (Abb. B). Da weder ein wesentlicher Überschuss der Metall-Ionen noch des Liganden angewendet wurde, werden diese als die Äquivalentkurven der Chelatbildung bezeichnet.

Die ideale Form der Chelatbildungskurve, wie sie die zum Vergleich durchgeführten Reaktionen der Äthylendiamin-tetraessigsäure (Abb. A) mit den Erdalkali-Ionen ergaben[17], soll zunächst am Beispiel dieser vierbasischen Säure besprochen werden. Danach verlaufen die Kurven bis zur Neutralisation der ersten beiden stark sauren Protonen (a = 2) gemeinsam mit der Neutralisationskurve der Säure, entfernen sich dann aber mit zunehmendem a und beginnender Chelatbildung von dieser und bilden in dem gesamten Bereich zwischen a = 2 und a = 4 ein flaches Puffergebiet aus, das je nach der Stabilität der entsprechenden Chelate in einem mehr oder weniger niedrigen pH-Bereich liegt. Nach Beendigung der Chelatbildung fällt die Kurve bei a = 4 steil ab und biegt bei sehr hohem pH-Wert wieder in die Neutralisationskurve der Säure ein.

Es ist jedoch möglich, dass die Titrationskurven noch weitere mehr oder weniger flache Puffergebiete ausserhalb von a = n anzeigen (n = die Basizität des jeweiligen Liganden). Dies ist vor allem der Fall bei Liganden mit wenig Donatorgruppen und in Gegenwart von Metall-Ionen mit hoher Koordinationszahl und geringerer Basizität als derjenigen der Erdalkal-Ionen. In mehreren Veröffentlichungen und von verschiedenen Autoren [5,16,18,19] wurde dieses Verhalten und dessen Erklärung besprochen. Demnach können solche Puffergebiete dann auftreten, wenn

in Gegenwart von überschüssigem Chelatbildner titriert wird. Denn in diesem Fall besteht die Möglichkeit, dass zur Neutralisation der durch die Bildung höherer Komplexe $(MX_2)^{--}$ entstehenden Protonen noch weitere Lauge verbraucht wird. Diesen Vorgang beschreibt folgende Formel:

$$MX + HX^- \rightleftharpoons (MX_2)^{--} + H^+$$

Im Falle der Äquivalentkurven sind jedoch höhere Komplexe kaum möglich und man schreibt hier den weiteren Verbrauch von Base der Bildung von Hydroxokomplexen zu. Diese erfolgt, wenn bei der Komplexbildung nicht alle Koordinationsstellen des Metall-Ions besetzt werden und statt dessen ein oder zwei Wassermoleküle koordinativ an das Metall-Ion gebunden werden. Je nach der Basizität der Metall-Ionen werden diese Wassermoleküle dann bei unterschiedlichen pH-Werten nach folgender Gleichung durch Hydroxygruppen ersetzt:

$$MX \cdot H_2O \longrightarrow (MX(OH))^- + H^+$$

Die bei dieser Reaktion in Freiheit gesetzten Protonen rufen dann hier die weitere Stufe der Titrationskurve hervor. Die Beschreibung der Äquivalentkurven, die sich aus der Reaktion der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) (Abb. B) mit den einzelnen Metall-Ionen ergaben, erfolgt bei der Besprechung der einzelnen Komplexe.

In der umstehenden Tabelle sind die Logarithmen der scheinbaren Chelatstabilitätskonstanten der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) mit steigender Stabilität aufgeführt. Sie wurden aus den bei der Titration erhaltenen Werten nach einer Methode von S. CHABEREK, Jr. und A.E. MARTELL[12], die sich im wesentlichen nicht von der Methode nach SCHWARZENBACH unterscheidet, errechnet. Zum Vergleich werden auch die von G. SCHWARZENBACH[20] für die Äthylendiamintetraessigsäure und die von S. CHABEREK, Jr. und A.E. MARTELL[16] für die Äthylendiamin-diessigsäure ermittelten Werte angegeben.

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, bildet die Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) mit den Cu(II)-Ionen die stabilsten Chelate. Ihre Stabilität ist so gross, dass sie sich schon beim Zugeben der Metallsalzlösung zur Lösung der freien Säure bilden. Da die Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) als schwache Säure in wässriger Lösung zum grössten Teil in undissoziierter Form vorliegt, erfolgt hier die Chelatbildung unter Abdrängung beider Protonen nach folgender Gleichung

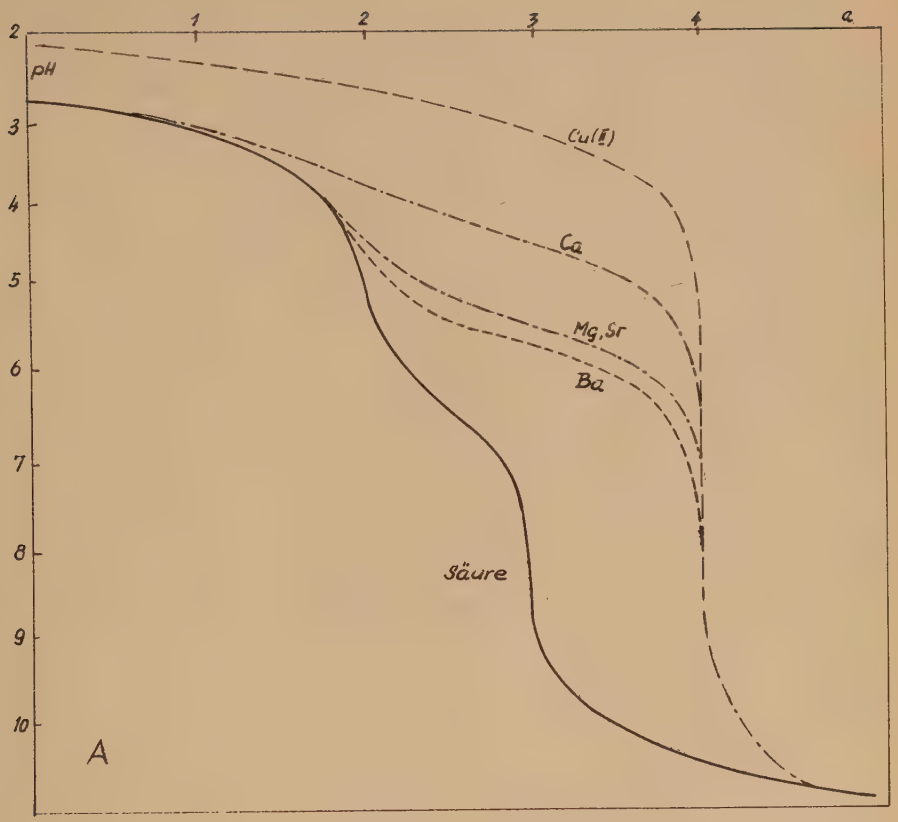
$$Cu^{++} + H_2X \rightleftharpoons CuX + 2\,H^+,$$

wobei das Gleichgewicht ganz auf der rechten Seite liegt.

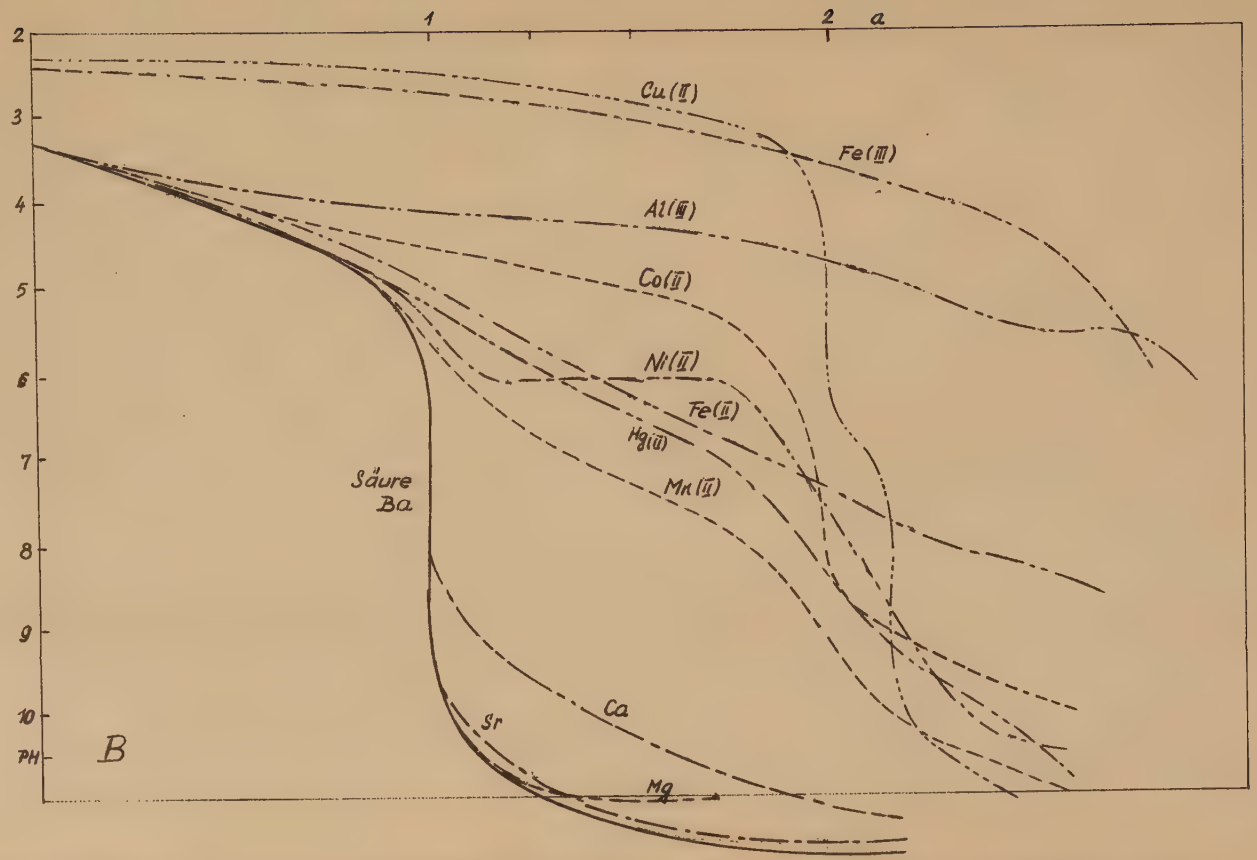
Metall-Ion	lg K_C Bispidin-3.7-diessigsäure	lg K_C Äthylendiamin-tetraessigsäure	lg K_C Äthylendiamin-diessigsäure
Mg II	---	8.69	3.69
Ba II	---	7.76	---
Sr II	---	8.63	---
Ca II	4.2	10.70	---
Mn II	7.2	13.79	---
Hg II	8.0	21.80	---
Fe II	8.3	14.33	---
Ni II	8.5	18.62	12.99
Co II	10.5	16.31	10.87
Cu II	14.4	18.80	14.25
Al III	---	16.13	---
Fe III	---	25.1	---

Diese starke Chelatbildung äussert sich also in einer Erhöhung der Wasserstoff-Ionenkonzentration gleich bei Zugabe des Kupfersalzes und ergibt daher auch eine von der Dissoziationskurve von Anfang an getrennt verlaufende Äquivalentkurve (Abb. B), die bei a = 2 in idealer Weise steil abfällt und dann in die Neutralisationskurve der Säure einbiegt. Das kleine Puffergebiet bei pH = 7 wird durch die geringe Menge überschüssiger Cu(II)-Ionen verursacht. Die grosse Stabilität des Kupferchelates, deren Konstante sehr gut mit der Stabilitätskonstanten des Kupfer(II)-Äthylendiamin-diacetates übereinstimmt, lässt sich damit erklären, dass das Cu(II)-Ion ganz allgemein von den zweiwertigen Metall-Ionen mit Aminosäuren die stärksten Chelate bildet, und dass es vierzählige und vor allem ebene Komplexe bildet. Diese Anordnung der Koordinationsstellen kommt der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) sehr entgegen, da sich ihre vier Donatorgruppen am besten in einer Ebene um ein Metall-Ion anordnen lassen.

Von den zweiwertigen Ionen bildet dann das Kobalt die nächststabilen Chelate. Auch dessen Stabilitätkonstante lässt sich sehr gut mit der entsprechenden der Äthylendiamin-diessigsäure vergleichen. Im Gegensatz zum Kupfer beginnt hier die Chelatbildung im wesentlichen erst nach der Neutralisation des ersten Protons der Säure. Ausserdem bedarf hier die Einstellung des Gleichgewichtes der Chelat-



Titrationskurve der Äthylendiamin-tetraessigsäure in Gegenwart verschiedener Metalle. $C_X/C_M = 1:1$, a = pro Mol Säure zugefügte Mole Base



Titration der Bispidin-3.7-diessigsäure in Gegenwart verschiedener Metalle, a = pro Mol Säure zugefügte Mole Base

bildung vor allem gegen Ende der Reaktion längerer Zeit. Aus diesem Grund ist wohl auch der Übergang in das steil abfallende Kurvenstück bei a = 2 nicht so scharf ausgeprägt wie bei der Titrationskurve des Kupferchelates. G. SCHWARZENBACH u. H. ACKERMANN [21] bezeichnen diese Art Komplexe, die sich in einer Zeitreaktion bilden, als "robuste Komplexe", weil sie unter Zerfallsbedingungen ebenso langsam zerstört werden, wie sie bei der Bildung entstehen. Von den sechs Koordinationsstellen, die um das Co(II)-Ion einen Oktaeder bilden, werden bei den gegebenen Versuchsbedingungen die vier der mittleren Ebene, in dessen Zentrum das Metall-Ion liegt, wahrscheinlich durch die vierzähnige Bispidin-3.4-diessigsäure (XV) besetzt, während an den Spitzen der Bipyramide je ein Molekül Wasser komplex gebunden ist. Diese Wassermoleküle werden dann unter weiterem Verbrauch von Base ab pH = 8.5 durch Hydroxygruppen ersetzt, wobei sich die Lösung rötlich violett färbt. In der Titrationskurve erhält man infolgedessen nach einem gut definierten Wendepunkt bei a = 2 von etwa pH = 8.5 ab ein weiteres Puffergebiet, das sich auch noch über a = 3 hinaus erstreckt, woraus hervorgeht, dass mehr als eine Hydroxygruppe gebildet wird.

Bei Nickel, das meist ebenfalls die Koordinationszahl 6 besitzt, beginnt die Komplexbildung erst etwa bei pH = 6. Die Einstellung des Gleichgewichtes erfolgt hier noch wesentlich langsamer als beim Kobaltchelat. Deshalb musste bei der Titration nach jeder weiteren Zugabe von Base zunächst wenige und dann 15 bis 30 Min. gewartet werden, bis ein konstanter pH-Wert abgelesen werden konnte. Trotzdem biegt die Titrationskurve schon weit vor a = 2 in ein weniger steil abfallendes Kurvenstück ein, dessen Wendepunkt ungefähr bei a = 2 liegt. Bei pH = 10 erhält man wieder eine weitere Stufe, die die Bildung von Hydroxokomplexen auch beim Nickel anzeigt.

Aus der Titrationskurve (Abb. B) der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) in Gegenwart des Eisen(II)-salzes ergibt sich, dass sich hier die Bildung der Hydroxokomplexe schon sehr stark mit der Chelatbildung überschneidet, da die beiden entsprechenden Stufen, die sonst getrennt voneinander verlaufen, hier ohne erkennbaren Wendepunkt bei a = 2 ineinander übergehen. Trotz dem Arbeiten in Stickstoffatmosphäre konnte die Oxydation des Fe(II) zu Fe(III) nicht ganz vermieden werden. Es fiel daher bei pH = 8 ein geringer $Fe(OH)_3$-Niederschlag aus.

Die Koordinationszahl des Quecksilber(II)-Ions ist 4 und wäre an sich für die Chelatbildung mit der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) sehr günstig, jedoch die Anordnung der Koordinationsstellen ist tetraedrisch und dadurch weniger für einen ebenen Chelatbildner, wie es die Bispidin-3.7-diessigsäure ist, geeignet. Der Wert der Stabilitätskonstanten bleibt deshalb auch weit unter dem des Kupfer(II)-Ions, das ebenfalls die Koordinationszahl 4 besitzt, dessen Komplexe aber eben gebaut sind. Dass sich aber trotzdem ein Chelat bildet, ergibt sich aus dem Vorhandensein eines Wendepunktes in der Titrationskurve bei a = 2.

Das Mangan(II)-Ion bildet von den gemessenen Schwermetall-Ionen die schwächsten Chelate. Wie aus einer Tabelle von A.E. MARTELL u. M. CALVIN[16] hervorgeht, ist dies auch bei den Mangan(II)-Chelaten aller anderen Aminopolycarbonsäuren der Fall.

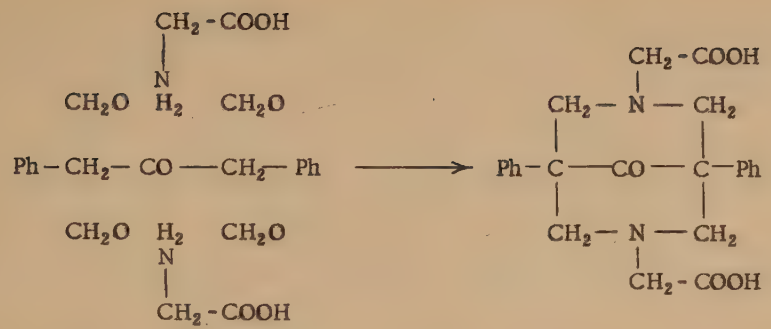
Von den Erdalkalien bildet nur das Calcium Chelate mit der Bispidindiessigsäure. Ihre Stabilitätskonstante hat jedoch einen sehr geringen Wert. Die Titrationskurven des Magnesium-, Strontium- und Bariumsalzes verlaufen nahezu oder vollkommen identisch mit der Neutralisationskurve der Säure.

Die beiden dreiwertigen Ionen des Eisens und Aluminiums zeigen bei der Komplexbildung ein etwas anderes Verhalten. Hier erstreckt sich in beiden Fällen die erste Stufe bei sehr niederem pH-Wert über a = 2 hinaus. Die beiden Kurven beginnen noch vor a = 3 in ein abfallendes Kurvenstück überzugehen. Bald entstehen dann aber bei weiterer Zugabe von Base die Hydroxydniederschläge der beiden Metall-Ionen. Da die Komplexbildung hier auch schon in dem für die Berechnung der Stabilitätskonstanten massgeblichen Bereich stark von der Bildung der Metallhydroxyde überlagert gewesen sein muss, konnte für diese beiden Ionen die Stabilitätskonstante nicht berechnet werden.

V. Die Chelatbildung der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XVI)

1. Darstellung der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XVI).

Die quantitativen Untersuchungen der Chelatbildung der Bispidin-diessigsäure (XV) haben erwiesen, dass dieser Verbindungstyp durchaus für die Chelatbildung geeignet ist. Ein Nachteil ist es jedoch, dass die Ausgangsverbindung dieser Aminosäure, das Bispidin, nur über eine vielstufige Synthese[3] beschafft werden kann. Mit Hilfe der von ZU-YOONG-KYI und W. WILSON[1] gefundenen Reaktion ist es nun möglich, aus leicht zugänglichen Ausgangssubstanzen in einem Arbeitsgang eine Verbindung mit Bispidin-Struktur zu erhalten, wenn als basische Komponente ein primäres Amin eingesetzt wird. Um in der einstufigen Reaktion auch noch die mit Essigsäureresten substituierten Bispidinstickstoffatome zu erhalten, wurde Dibenzylketon und Paraformaldehyd mit Glykokoll als primäres Amin umgesetzt. (S. Formelschema S. 27.) Als Produkt ergab sich dabei in guter Ausbeute die erwartete 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XVI). — Durch die gleiche Reaktion haben vor kurzem S. CHIAVARELLI und G. SETTIMJ[22] aus Dibenzylketon, Formaldehyd und Glycindiäthylamid das entsprechende 1.5-Diphenyl-3.7-bis(diäthylacetamido)-bispidon-(9) erhalten. — Die Verbindung wurde wie die Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) über das Bariumsalz gereinigt und ergab, aus Dimethylformamid umkristallisiert, derbe, farblose Kristalle.



Das IR-Spektrum (s. Anhang Abb. 9) zeigt die für die Verbindung charakteristischen Absorptionen der Carboxylgruppe (C=O und OH), der Carbonylgruppe und des einfach substituierten Benzolkernes. Die Löslichkeit in Wasser und Alkohol ist gegenüber der der Bispidin-diessigsäure, die sich in beliebiger Menge in Wasser auflösen lässt, sehr stark herabgesetzt.

2. Darstellung einiger Salze der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure.

Der Kupfer- und Nickelkomplex der 1.5-Diphenylbispidon-(9)-diessigsäure (XVI) bildet sich bei der Umsetzung einer gesättigten Lösung der Säure mit der entsprechenden gesättigten Metallsalzlösung nach mehrtägigem Stehen. Es wurden dabei derbe, blaue Kristalle des Kupferkomplexes und feine, zunächst blaue Blättchen des Nickelkomplexes erhalten, die sich beim Trocknen rasch grün färbten. Zur Darstellung des Kobaltsalzes war es notwendig, die vereinigten Lösungen mit Alkali zu neutralisieren. Es fiel dann sofort ein Niederschlag aus, der aus feinen, verfilzten, rötlichen Nadeln bestand. Im Gegensatz zu den beiden ersten Salzen ergab die Analyse für das Kobaltsalz der 1.5-Diphenyl-bispidon-9-diessigsäure-(3.7) (XVI) den Gehalt von einem Molekül Wasser, wie es auch beim Kupfer(II)-bispidin-3.7-diacetat der Fall war.

3. Versuche zur Reduktion der Carbonylgruppe der 1.5-Diphenyl-bispidon-9-diessigsäure-(3.7) (XVI).

Es wurde zunächst versucht, die Carbonylgruppe der 1.5-Diphenylbispidon-diessigsäure nach einer Art Meerwein-Ponndorf-Reaktion zu reduzieren, und zwar in Analogie zur Darstellung des 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanols-(6) (IV) aus 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (II). Diese Methode brachte hier keinen Erfolg, denn es wurde beim Erhitzen der Verbindung auf 190-200° in Gegenwart von Alkali neben einer geringen Menge der Ausgangsverbindung nur ein uneinheitliches Zersetzungsprodukt erhalten. Wurde die Reaktion bei 150° durch-

geführt, so konnte die Ausgangsverbindung wieder quantitativ isoliert werden. Die andere zur Reduktion der Carbonylgruppe oben erfolgreich durchgeführte Reaktion mit Lithiumalanat konnte hier nicht angewendet werden, weil dabei auch die Carboxylgruppen angegriffen worden wären. Bei Verwendung äquivalenter und überschüssiger Mengen des schwächer reagierenden Natriumborhydrids, das gewöhnlich wohl die Carbonyl- aber nicht die Carboxylgruppe reduziert, konnte hier jedoch ebenfalls keine Reduktion der Carbonylgruppe erzielt werden. Ein weiterer Versuch wurde mit wasserstoffhaltigem Raney-Nickel als Reduktionsmittel durchgeführt. Bei der Entschwefelung des 5.7-Bis-thiophenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (V) war damit jedesmal die Carbonylgruppe in glatter Reaktion reduziert worden. Aber hier wurde auch bei dieser Reaktion wieder das Ausgangsprodukt zurückgewonnen. Nach dem Ergebnis dieser Versuche scheint es nicht möglich zu sein, die Carbonylgruppe der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure (XVI) mit den üblichen Reduktionsmitteln und unter gewöhnlichen Bedingungen zu reduzieren.

4. Die Dissoziations- und Chelatbildungskonstanten der 1.5-Diphenyl-bispidin-(9)-diessigsäure (XVI).

Die quantitativen Untersuchungen zur Ermittlung der Dissoziationskonstanten wurden auf die gleiche Weise und unter den nahezu gleichen Bedingungen wie bei der Bispidin-diessigsäure durchgeführt. Die Neutralisationskurve (Abb. C) zeigt wiederum zwei weit auseinanderliegende Stufen, die voneinander durch einen gut ausgeprägten Wendepunkt getrennt sind und von denen die erste der Bildung des Monokaliumsalzes entspricht. Für die beiden Dissoziationskonstanten ergaben sich folgende Werte:

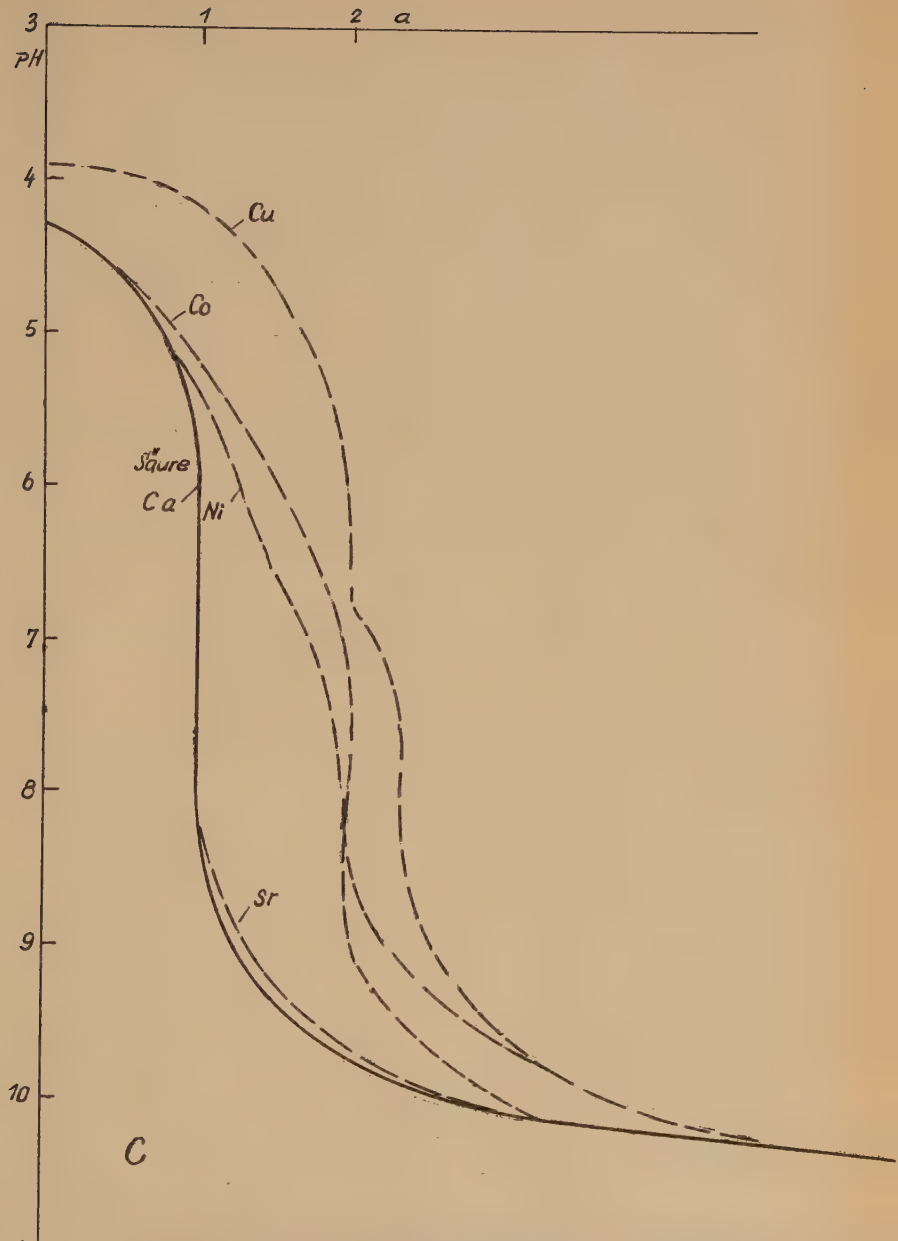
$$K_1 = 9.72 \cdot 10^{-5} \qquad \text{und} \qquad K_2 = 4.27 \cdot 10^{-11}$$

Die negativen Logarithmen davon sind:

$$pK_1 = 4.01 \qquad \text{und} \qquad pK_2 = 10.37$$

Daraus ist zu ersehen, dass beide Carboxylgruppen etwas stärker sauer sind als die entsprechenden der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV). Doch sind die Unterschiede nicht so gross, dass nicht auch hier gelten würde, was oben als Begründung für die Art und die Werte der Dissoziation der Bispidindiessigsäure angeführt wurde.

Die Bestimmungen der Chelatbildungskonstanten wurden ebenfalls in der gleichen Weise vorgenommen, doch mussten hier ausser zur Ermittlung der Stabilitätskonstanten des Kupferchelates, statt $2.0 \cdot 10^{-3}$ m Lösungen 10^{-4} m Säurelösungen angewendet werden. Es wurden nämlich bei der Titration der Säure in Gegenwart der Metall-Ionen Ni(II), Co(II), Ca und Sr bei unterschiedlichen pH-Werten Nieder-



Titrationskurve der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XVI
in Gegenwart verschiedener Metalle $C_X/C_M = 1:1$, a = pro Mol Säure
zugefügte Mole Base

schläge erhalten, die aus den Salzen des entsprechenden Metalls mit der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-3.7 (XVI) bestanden. In der 10^{-4} m Lösung konnte für die beiden Erdalkali-Ionen keine Chelatbildung festgestellt werden. Ihre Titrationskurven (Abb. C) sind mit der Neutralisationskurve der Säure identisch. Die Äquivalentkurven (Abb. C) der Schwermetallsalze weisen jedoch im Bereich der zweiten, das Kupfersalz auch im Bereich der ersten Dissoziationsstufe beträchtliche Abweichungen gegenüber der Neutralisationskurve der Säure auf. Daraus ergaben sich für die scheinbaren Stabilitätskonstanten der Chelatbildung der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XVI) folgende Werte:

Cu(II) pK_C = 16.01, Co(II) pK_C = 9.47, Ni(II) pK_C = 8.11.

Diese Werte stimmen im wesentlichen ebenfalls wieder mit den entsprechenden der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) überein. Die beiden Phenylreste und die Carbonylgruppe üben also auf die Dissoziation der Carboxylgruppen und auf das Chelatbildungsvermögen der Molekel keinen nennenswerten Einfluss aus. Nur die Löslichkeit der Säure sowie der Chelate ist sehr stark herabgesetzt.

VI. Versuche zur Darstellung weiterer Verbindungen mit 1.3-Diaza-adamantan-Struktur

Bei der Suche nach weiteren Substanzen, die ebenfalls gleich dem Dibenzylketon und Bis-thiophenylaceton nach ZU-YOONG-KYI und W. WILSON reagieren sollten, wurde zunächst der Diäthyl- und Dimethylester der Acetondicarbonsäure der Reaktion mit Ammonacetat und Paraformaldehyd unterworfen. Den Diäthylester hatten nämlich P. PETRENKO-KRITSCHENKO und N. ZONEFF [23] schon einmal in einer ähnlichen Reaktion verwendet. Bei der Umsetzung mit Benzaldehyd und gasförmigem Ammoniak hatten sie ein Piperidonderivat erhalten. Bei dieser Reaktion wurde also nur ein Ring gebildet. C. MANNICH und P. MOHS [24] variierten die Darstellungsbedingungen, indem sie neben Benzaldehyd auch Acetaldehyd anstelle von Ammoniak aber immer primäre Amine in die Reaktion mit Acetondicarbonsäure-diäthylester einsetzten. Die dabei erhaltenen N-Alkyl-(4)-Keto-Piperidin-(3.5)-dicarbonsäureäthylester unterwarfen sie erneut einer Kondensation, bei der sie primäre Amine und Formaldehyd mit in die Reaktion einsetzten und erhielten unter Ausbildung des zweiten Piperidinringes die entsprechenden Bispidonderivate. Der Formaldehyd war bei dieser zweiten Kondensation durch keinen anderen Aldehyd zu ersetzen. Die Acidität der aktiven Wasserstoffatome dieser Piperidone reicht also gerade noch aus, um mit dem reaktionsfähigeren Formaldehyd zu reagieren, aber nicht mehr für eine Reaktion mit Acet- oder Benzaldehyd. Der mit Formaldehyd gebildete Piperidinring zeigte sich auch als der stabilere gegenüber der Einwirkung von Methyljodid, Palladium und Wasser-

stoff oder warmem Wasser. Für eine viermalige Kondensation mit Formaldehyd in Gegenwart von Ammonacetat, wie sie für die Ausbildung einer 1.3-Diaza-adamantan-Struktur notwendig ist, scheinen die vier aciden Wasserstoffatome der Acetondicarbonsäureester jedoch nicht geeignet zu sein. Bei der von uns durchgeführten Umsetzung beider Ester der Acetondicarbonsäure mit Paraformaldehyd und Ammonacetat wurden nämlich harzartige Substanzen erhalten, die sich nicht umkristallisieren liessen.

In einer weiteren Reihe von Versuchen wurden folgende Substanzen wie bisher mit Paraformaldehyd und Ammonacetat, teilweise auch mit Benzylamin umgesetzt: Dibenzylsulfid, Dibenzylsulfon, Thiodiglykolsäure und deren Dimethylester, Sulfodiessigsäure und Diphenacylsulfid. Mit Hilfe dieser Substanzen sollte versucht werden, in das 1.3-Diaza-adamantansystem ein Schwefelatom einzubauen, jedoch wurde mit keiner von ihnen die jeweils erwartete Verbindung erhalten. Von den angeführten Substanzen reagierten Dibenzylsulfid, Dibenzylsulfon und Sulfodiessigsäure überhaupt nicht mit Paraformaldehyd und Ammonacetat, so dass nach der Reaktion jeweils das Ausgangsprodukt wieder isoliert werden konnte. Auch der Thiodiglykolsäuredimethylester wurde aus der Reaktion zum grössten Teil wieder zurückerhalten. Die Thiodiglykolsäure selbst ergab zwar ein kristallines Reaktionsprodukt, doch handelte es sich dabei nicht um die erwartete Verbindung oder um eine mögliche Zwischenverbindung. Auch aus dem Reaktionsprodukt des Diphenacylsulfids liess sich keine einheitliche Substanz gewinnen. Aus diesen Ergebnissen geht hervor, dass die Reaktion einer Verbindung, mit vier aciden Wasserstoffatomen in einer Anordnung wie sie die angeführten Beispiele aufweisen, mit Paraformaldehyd und Ammonacetat bzw. Aminen nur dann in der erwarteten Weise verläuft, wenn sich infolge der Konstitution der Verbindung für die Acidität ihrer aktiven Wasserstoffatome ein gewisser, sehr eng begrenzter Wert ergibt.

Experimenteller Teil

A. Versuche zur Konstitutionsermittlung des 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (II)

I.

a. Darstellung des 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (II).

In einem dreifach-tubulierten 150 ccm-Schliffkolben mit Rührer und Rückflusskühler werden 10.5 g Dibenzylketon in 30 ccm Äthanol aufgelöst und 10.0 g Ammonacetat zugegeben, das bei leichtem Erwärmen zum grössten Teil in Lösung geht. Nach Zugabe von 7.6 g Paraformaldehyd wird unter Rühren zum schwachen Sieden erhitzt. Die Lösung färbt sich dabei dunkelrot. Nach etwa 2 Stdn. beginnt ein kristalliner Niederschlag auszufallen und nach 3 Stdn. ist die Reaktion beendet. Man lässt etwas abkühlen und filtriert den krist. Niederschlag von der noch mässig warmen Reaktionslösung ab. Zum Filtrat werden nochmals 10.0 g Ammonacetat gegeben und zur Gewinnung eines zweiten krist. Niederschlages wird weitere 2 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Aus Alkohol umkristallisiert, zeigt die Substanz, die in farblosen Kuben kristallisiert, einen Schmp. von 257°. Die Ausbeute beträgt 8.5 g, das sind 59% d.Th.

Analyse: $C_{20}H_{20}N_2O$ 304.38

4.441 mg Substanz 12.81 mg CO_2, 2.74 mg H_2O
3.237 mg Substanz 0.256 ccm N_2

Ber.	C	78.92	H	6.62	N	9.20
Gef.	C	78.70	H	6.90	N	9.16

Eigenschaften:

Die Substanz ist leicht löslich in: Chloroform, Eisessig, Dioxan, Dimethylformamid, Äthylenchlorid,
wenig löslich in: Methanol, Äthanol, Tetrachlorkohlenstoff, Aceton, Äther, Tetrahydrofuran, Amylalkohol,
unlöslich in: Benzol, Ligroin.
Die Substanz reagiert nicht mit Phenylhydrazin und Semicarbacid.

b. Darstellung des Diacetylderivates des 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (II)

Zu 5.0 g 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (II) werden 20.0 ccm Acetanhydrid gegeben, wobei unter starker Erwärmung vollständige Lösung eintritt.

Beim Abkühlen des Reaktionsgemisches scheiden sich so lange reichliche Mengen Kristalle ab, bis alles fest geworden ist. Nach eintägigem Stehen werden zur Zersetzung des überschüssigen Acetanhydrids 50 ccm Wasser zugegeben und unter häufigem Umschütteln wird die Mischung noch einen Tag stehen gelassen. Die farblosen Kristalle werden abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Die reine Substanz, das N,N'-Diacetyl-1.5-diphenyl-bispidon-(9) (III), schmilzt bei 237°. Die Ausbeute beträgt 4.6 g, das sind 73% d.Th.

Eigenschaften:

leicht löslich in: Chloroform, Eisessig,
wenig löslich in: Methanol, Äthanol, Aceton, Dioxan,
unlöslich in: Benzol, Ligroin, Petroläther.

c. Verseifung des N,N'-Diacetyl-1.5-diphenyl-bispidons-(9) (III).

4.0 g des N,N'-Diacetyl-1.5-diphenyl-bispidinons-(9) (III) werden in 200 ccm halbkonzentrierte Salzsäure eingetragen und 8 Stdn. unter Rückfluss erhitzt. Innerhalb einer Stde. geht dabei die Substanz in Lösung. Anschliessend scheidet sich ein geringer Konzentrationsniederschlag des Hydrochlorids der Base aus. Nach beendeter Reaktion wird durch Verdünnen mit Wasser der ausgefallene Niederschlag in Lösung gebracht und die Base mit etwa 10proz. Natronlauge in Freiheit gesetzt. Sie fällt dabei in weisser, flockiger Form aus. Durch Umkristallisieren aus Äthanol wird ein Niederschlag erhalten, der aus farblosen Kuben besteht und einen Schmp. von 257° zeigt. Wie das Aussehen der Kristalle, der Schmelzpunkt und das IR-Spektrum zeigen, liegt wieder die Ausgangsverbindung vor. Die Ausbeute an reinem Produkt beträgt 2.2 g, das sind 88% d.Th., bezogen auf die Entstehung von 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (II).

d. Darstellung des N,N'-Ditosyl-1.5-diphenyl-bispidons-(9) (VII).

10.0 g 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (II) werden in 70 ccm Chloroform gelöst und dazu wird eine Lösung von 18.0 g Tosylchlorid in 50 ccm Chloroform gegeben. Das Reaktionsgemisch wird nun mit 12.0 g Natriumhydroxyd, gelöst in 40 ccm Wasser, 7 Stdn. unter Eiskühlung heftig gerührt. Anschliessend wird noch eine halbe Stde. unter Rückfluss erhitzt und nach dem Erkalten mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Nun trennt man die Chloroformschicht ab und trocknet sie über Calciumchlorid. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der feste Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Die reine Substanz schmilzt bei 248°. Die Ausbeute beträgt 14.7 g, das sind 71% d.Th.

e. Nachweis für das Fehlen von aktivem Wasserstoff beim 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (II).

15.340 mg des 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (II) wurden in Anisol aufgelöst und nach Tschugaeff-Zerewitinoff bei 21° und 728 Torr mit Grignardlösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Min. gut geschüttelt. Es wurde dabei kein Methan entwickelt. Die Verbindung besitzt also keine aktiven Wasserstoffatome.

II. Darstellung des 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanols-(6) (IV)

a. Darstellung nach Art einer Meerwein-Ponndorf Reaktion.

6.0 g 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (II) werden in 160 ccm Diäthylenglykol gegeben und auf einem Ölbad auf 150° erhitzt. Nun setzt man 5.0 g fein gepulvertes Natriumhydroxyd zu und erhitzt auf 190°, gemessen im Reaktionsgemisch. Bei dieser Temperatur wird 2 Stdn. am Rückflusskühler gekocht. Die Farbe des Reaktionsgemisches wechselt dabei langsam von gelb über hellrot und rotbraun nach braunschwarz. Beim Erkalten der Lösung fallen nadelförmige Kristalle aus. Nachdem noch mit Eiswasser gekühlt worden ist, wird der Niederschlag abfiltriert und gut mit Wasser ausgewaschen. Die Substanz ist zunächst noch leicht grau gefärbt, wird aber durch Umkristallisieren aus Alkohol als reinweisses Produkt erhalten, das bei 274° schmilzt. Die Ausbeute an reiner Verbindung beträgt 4.9 g, das sind 82% d.Th.

b) Darstellung durch Reduktion mit Lithiumalanat.

Zur Durchführung der Reduktion muss zunächst wasserfreies Tetrahydrofuran bereitet werden. Dazu wird mehrmals über frischem Natriumdraht gekochtes Tetrahydrofuran, um es von den letzten Spuren Wasser zu befreien, mit etwa 1-2 g Lithiumalanat in einer Heizhaube eine Stde. lang unter Rückfluss erhitzt und dann werden davon sofort 150 ccm in einen gut getrockneten 1 l-Dreihalskolben destilliert. Das Reaktionsgefäss wird, nachdem 2.4 g Lithiumalanat zum Tetrahydrofuran zugegeben worden sind, mit KPG-Rührer, Rückflusskühler und Tropftrichter versehen. In einer Heizhaube wird nun unter Rühren zum Sieden erhitzt und in die siedende Lösung innerhalb von 2 Stdn. eine Lösung von 5.0 g 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (II) in 300 ccm absol. Tetrahydrofuran eingetropft. Man erhitzt noch etwa 30 Min. und lässt dann abkühlen. Nun wird unter heftigem Rühren und Kühlung mit Wasser zur Zersetzung sowohl des überschüssigen Reduktionsmittels als auch des Reaktionsproduktes etwas mehr als die für die Zersetzung des Reaktionsproduktes berechnete Menge Wasser zugetropft. Die ausgefallenen Hydroxyde werden abfiltriert, nochmals mit 150 ccm Tetrahydrofuran ausgekocht

und wieder scharf abgesaugt. Die vereinigten Filtrate dampft man bis zur beginnenden Abscheidung fester Stoffe ein und filtriert nach dem Abkühlen die ausgefallenen Kristalle ab. Zur Gewinnung einer zweiten, geringeren Kristallmenge wird das Filtrat nochmals eingeengt und abgekühlt. Die mehrmals aus Äthanol umkristallisierte Verbindung schmilzt bei 274°. Die Ausbeute beträgt 4.2 g, das sind 83% d.Th.

Analyse: $C_{20}H_{22}N_2O$ 306.4

3.550 mg Substanz 10.224 mg CO_2, 2.278 mg H_2O
2.280 mg Substanz 1.87 ccm N_2 bei 25° und 746 Torr
3.367 mg Substanz 1.32 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber.	C	78.40	H	7.24	N	9.14	O	5.22
Gef.	C	78.60	H	7.18	N	9.21	O	5.22

Eigenschaften:

Die Substanz ist leicht löslich in: Chloroform, Dimethylformamid, Eisessig, wenig löslich in: Methanol, Äthanol, Amylalkohol, Isopropylalkohol, Äthylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan.

c) Bestimmung des aktiven Wasserstoffes des 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanols-(6) (IV).

19.356 mg 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanol-(6) (IV) wurden nach Tschugaeff-Zerewitinoff in Anisol gelöst und bei 21° und 728 Torr 20 Min. mit Grignardlösung geschüttelt. Dabei wurden 1.45 ccm Methan entwickelt. Für 1 aktives Wasserstoffatom pro Mol der Verbindung mit dem Molekulargewicht 306.4 wurde die Entwicklung von 1.415 ccm Methan bei 0° und 760 Torr berechnet.
Ber. 1.41 ccm Methan bei 0° und 760 Torr, das sind 100%
Gef. 1.29 ccm Methan bei 0° und 760 Torr, das sind 91.4%.

d) Darstellung des Diacetylderivates des 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanols-(6).

5.0 g 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanol-(6) (IV) werden mit 20 ccm Acetanhydrid versetzt, wobei innerhalb von 5 Min. alles in Lösung geht. Nach weiteren 20 Min. beginnen sich Kristalle abzuscheiden und eine halbe Stunde später ist das ganze Reaktionsgemisch erstarrt. Nach eintägigem Stehen wird die Kristallmasse zerrieben und zur Zersetzung des überschüssigen Acetanhydrids mit Wasser versetzt. Unter häufigem Umschütteln lässt man nochmals einen Tag stehen

und filtriert dann die Kristalle ab. Sie werden aus viel Methanol umkristallisiert und zeigen nach mehrmaligem Umkristallisieren einen Schmp. von 262°. Die Ausbeute an einmal umkristallisiertem Produkt beträgt 4.2 g, das sind 66% d.Th. Die gewonnene Verbindung ist das N,N'-Diacetyl-1.5-diphenyl-bispidinol-(9) (V).

III. Darstellung und Eigenschaften des 1.5-Diphenyl-bispidinols-(9) (VI)

a. Darstellung aus N,N'-Diacetyl-1.5-diphenyl-bispidinol-(9) (V).

In einem Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler werden 2.0 g der Verbindung mit 50 ccm halbkonzentrierter Salzsäure versetzt und das Gemisch unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach 10 Min. ist alles in Lösung und nach sechsstündigem Kochen fällt ein grobkörniger, farbloser Niederschlag aus. Es wird noch 2 Stdn. weiter erhitzt und dann der Niederschlag durch Verdünnen mit Wasser in Lösung gebracht. Durch Zugabe von 10proz. Natronlauge wird nun alkalisch gemacht. Der dabei ausgefallene, flockige Niederschlag wird aus Äthanol umkristallisiert. Die Substanz fängt bei 205° zu schmelzen an, ab 220-230° scheiden sich dann aber wieder Kristalle ab, die erst bei 260-270° schmelzen. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äthanol und Tetrahydrofuran kann nur erreicht werden, dass die Kristalle erst bei 220° zu schmelzen beginnen, dann aber werden wieder die Kristalle mit dem höheren Schmelzpunkt abgeschieden. Die Ausbeute beträgt 1.3 g, das sind 86% d.Th.

b. Darstellung aus N,N'-Ditosyl-1.5-diphenyl-bispidon-(9) (VII).

In einem 1 l-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflusskühler und Tropftrichter werden 200 ccm absol. Tetrahydrofuran und 4.0 g Lithiumalanat gegeben. In einer Heizhaube wird nun unter Rühren zum Sieden erhitzt und innerhalb von 8 Stdn. eine Lösung von 12 g N,N'-Ditosyl-1.5-diphenyl-bispidon-(9) (VII) in 350 ccm absol. Tetrahydrofuran in das siedende Gemisch eingetropft. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wird das überschüssige Lithiumalanat und das Reaktionsprodukt unter heftigem Rühren und Kühlen mit Wasser durch Zutropfen von etwas mehr als der berechneten Menge Wasser zersetzt. Die ausgeschiedenen Hydroxyde werden abfiltriert und nochmals mit 200 ccm Tetrahydrofuran ausgekocht. Die vereinigten Filtrate werden bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt und mit Eiswasser gekühlt. Nach dem Abfiltrieren des Niederschlages erhält man aus der Mutterlauge durch erneutes Einengen noch eine weitere Kristallisation. Durch Umkristallisieren aus Äthanol gewinnt man eine Substanz, die wie die oben beschriebene Verbindung bei 205° zu schmelzen beginnt und auch beim weiteren Erhitzen das gleiche Verhalten zeigt. Die Ausbeute beträgt 4.5 g, das sind 76% d.Th.

Analyse: $C_{19}H_{22}N_2O$ 294.4

4.460 mg Substanz 12.66 mg CO_2, 2.96 H_2O
3.213 mg Substanz 0.282 ccm N_2 bei 22° und 726 Torr

Ber.	C	77.52	H	7.53	N	9.52
Gef.	C	77.46	H	7.43	N	9.66

c. Kondensation des 1.5-Diphenyl-bispidinols-(9) (VI) mit Paraformaldehyd.

2.0 g der Verbindung werden in der nötigen Menge siedenden Äthanols aufgelöst und 0.5 g Paraformaldehyd zugegeben. Sobald sich der Paraformaldehyd aufgelöst hat, fällt ein kristalliner Niederschlag aus. Man erhitzt noch eine halbe Stde. und filtriert dann nach dem Abkühlen die Kristalle ab. Durch Einengen des Filtrates wird der Rest des Reaktionsproduktes gewonnen. Die Ausbeute ist fast quantitativ. Aus Äthanol umkristallisiert, zeigt die Substanz einen Schmp. von 274°. Das gewonnene Produkt ist also das bei dieser Reaktion erwartete 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanol-(6) (IV). Die Identität mit dem 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanol-(6) (IV) aus der Reduktion wurde ausserdem noch durch den Vergleich der IR-Spektren sichergestellt.

d. Versuch zur Prüfung der Stabilität des 1.5-Diphenyl-bispidinols-(9) (VI) bei einer Temperatur über 200°.

Eine Probe des 1.5-Diphenyl-bispidinols-(9) (VI) wurde in einem Reagenzglas mehrmals auf freier Flamme zum Schmelzen gebracht und immer wieder abgekühlt. Bei der anschliessenden fraktionierten Kristallisation aus Äthanol konnte eine Substanz mit dem Schmp. 274° gewonnen werden. Das von dieser Verbindung aufgenommene IR-Spektrum bewies die Identität mit dem 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanol-(9) (IV).

e. Versuche zur Prüfung der Alkalistabilität des 1.5-Diphenyl-bispidinols-(9) (VI).

Je 1.0 g 1.5-Diphenyl-bispidinol-(9) wurden einmal in Abwesenheit und das andere Mal in Gegenwart von 300 mg 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (II) in der notwendigen Menge siedenden Äthanols gelöst und eine Spatelspitze gepulvertes Natriumhydroxyd zugegeben. Die Lösungen wurden jeweils 8 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt und dann mit viel Wasser versetzt. Die dabei ausgefallenen Niederschläge wurden abfiltriert, getrocknet und aus Äthanol fraktioniert kristallisiert. In beiden Versuchen erhielt man die eingesetzten Substanzen unverändert wieder zurück.

f. Verseifung des N,N'-Diacetyl-1.5-diphenyl-bispidons-(9) (III) in Gegenwart von 1.5-Diphenyl-bispidinol-(9) (VI).

1.0 g 1.5-Diphenyl-bispidinol-(9) (VI) und 400 mg N,N'-Diacetyl-1.5-diphenyl-bispidon-(9) (III) wurden in 100 ccm halbkonzentrierte Salzsäure eingetragen und 8 Stdn. unter Rückfluss erhitzt. Innerhalb einer halben Stde. gingen die Substanzen in Lösung. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und mit 10proz. Natronlauge alkalisch gemacht. Es fiel dabei ein flockiger Niederschlag aus, den man nach dem Abfiltrieren und Trocknen der fraktionierten Kristallisation aus Äthanol unterwarf. Die mittlere von den 3 erhaltenen Fraktionen wurde nochmals zerlegt und auf diese Weise erhielt man 0.1 g einer Substanz mit dem Schmp. 274°. Neben dem Schmp. erwies auch die Kristallform die Verbindung als das 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanol-(9) (IV).

B. Synthese des 1.3-Diaza-adamantanols-(6)

I. Darstellung des 1.3-Bis-thiophenyl-acetons (VIII)

In einem 2 l-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflusskühler und Tropftrichter werden 100 g Thiophenol in 400 ccm 99proz. Äthanol aufgelöst. Dieses Gemisch versetzt man mit 57 g frisch hergestelltem und gut gereinigtem 1.3-Dichloraceton, das in 250 ccm Äthanol gelöst ist. Nun lässt man unter kräftigem Rühren innerhalb von 2 Stdn. eine Lösung von 35.0 g Natriumhydroxyd in 500 ccm Äthanol zutropfen. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich dabei sehr stark und es muss darauf geachtet werden, dass es nicht zum Sieden kommt. Die Lösung, in der sich allmählich Kochsalz abscheidet, darf nur leicht gelb gefärbt sein. Unreine Substanzen, verkürzte Reaktionszeit oder Temperaturen nahe dem Siedepunkt des Lösungsmittels ergeben eine dunkelbraune Lösung, aus der nur mehr ein stark verunreinigtes Produkt in schlechter Ausbeute erhalten werden kann. Nach dem Eintropfen wird noch 1 Stde. bei Zimmertemperatur gerührt und dann das Reaktionsgemisch in einem grossen Kolben mit 4 l Wasser versetzt. Dabei scheidet sich das Reaktionsprodukt teilweise in öliger Form und teilweise als feste Substanz ab. Man lässt noch über Nacht stehen und reibt, falls nicht alles fest geworden ist, das Öl mit einem Glasstab an, worauf es in kurzer Zeit zu einer gelben festen Masse erstarrt. Nach dem Abfiltrieren wird der Niederschlag in der Porzellannutsche zu einem festen Kuchen zusammengepresst und so gut wie möglich trocken gesaugt. Der Kuchen wird dann zerrieben und im Exsiccator über Phosphorpentoxyd getrocknet. Zum Umkristallisieren wird die Substanz in etwa 500 ccm zwischen 40 und 45° warmem Methanol gelöst und die dunkelbraune Lösung in einer Eis-Kochsalzlösung abgekühlt. Nach dem Anreiben mit einem Glasstab fällt die Verbindung in nur schwach gelb gefärbter Form

aus. Aus dem Filtrat wird durch Einengen eine weitere, etwas stärker gefärbte Kristallisation gewonnen. Nach dem Trocknen im Exsiccator über Phosphorpentoxyd ergibt sich eine Gesamtausbeute von 92.8 g, das sind 74.8% d.Th. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol erhält man eine farblose Substanz, die aus verfilzten, feinen Nädelchen besteht und bei 42° schmilzt. Alle Arbeiten sind in einem gut ziehenden Abzug, womöglich in einem eigenen Raum durchzuführen und es ist darauf zu achten, dass von dem vor allem in alkoholischer Lösung stark blasenziehend wirkenden 1.3-Dichloraceton nichts auf die Haut gebracht wird.

Analyse: (9) $C_{15}H_{14}OS_2$ 274.4

4.610 mg Substanz 11.023 mg CO_2, 2.165 mg H_2O

Ber.	C	65.65	H	5.14
Gef.	C	65.25	H	5.25

Eigenschaften: Die Verbindung ist sehr leicht löslich in:
Äther, Methanol, Äthanol, Aceton, Benzol,
unlöslich in: Wasser. Nach mehrtägigem Stehen färbt sich die gut gereinigte, farblose Substanz auch in einem geschlossenen Gefäss wieder gelb.

II. Darstellung von 5.7-Bis-thiophenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (IX)

13.7 g 1.3-Bis-thiophenylaceton werden in einem 250 ccm-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler unter leichtem Erwärmen in 50 ccm 99proz. Äthanol gelöst und mit 10.0 g Ammonacetat versetzt. Sobald auch dieses aufgelöst ist, wird die dunkelbraune Lösung nach Zugabe von 8.0 g Paraformaldehyd 5 Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird noch heiss abfiltriert und die kristalline Substanz mit kaltem Äthanol gewaschen. Aus Dioxan umkristallisiert, bildet die Verbindung farblose, derbe Nadeln, die bei 245° schmelzen. Nach dem Trocknen im Trockenschrank bei 120° beträgt die Ausbeute 9.7 g, das sind 53% d.Th.

Analyse: (10) $C_{20}H_{20}N_2OS_2$ 368.5

3.598 mg Substanz 8.610 mg CO_2, 1.750 mg H_2O
3.736 mg Substanz 0.267 ccm N_2 bei 27° und 724 Torr

Ber.	C	65.18	H	5.47	N	7.60
Gef.	C	65.30	H	5.44	N	7.74

Eigenschaften: Die Substanz ist in der Kälte nur in Chloroform und Eisessig löslich, in der Hitze ist sie gut löslich in Dimethylformamid, Äthylenchlorid,

Dioxan, Amylalkohol, weniger in Benzol, Tetrahydrofuran, Isopropylalkohol, unlöslich ist die Substanz in: Äther, Ligroin, Petroläther.

III. Versuche zur Entschwefelung des 5.7-Bis-thiophenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (IX)

6.0 g 5.7-Bis-thiophenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (IX) wurden in einem mit Rührer und Rückflusskühler versehenen 250 ccm-Dreihalskolben in 150 ccm Dioxan unter Erwärmen aufgelöst und mit etwa 60 g wasserstoffhaltigem, unter Äthanol aufbewahrtem Raney-Nickel versetzt. Das Raney-Nickel wurde aus der Legierung bei 50 ± 2° hergestellt [10]. Das Reaktionsgemisch wurde während 6 Stdn. unter kräftigem Rühren zum Sieden erhitzt und anschliessend das Raney-Nickel abgesaugt. Das Raney-Nickel wurde noch einmal mit 50 ccm Dioxan heiss extrahiert und wieder abgesaugt, wobei darauf zu achten ist, dass es niemals trocken gesaugt wird. Um die Lösung restlos von dem Metall zu befreien, filtrierte man noch durch ein Faltenfilter und engte das Filtrat auf etwa 50 ccm ein. Beim Abkühlen fielen daraus 0.50 g einer einheitlichen Substanz aus, die nach dem Umkristallisieren aus Äthanol einen Schmp. von 190-191° zeigte. Beim weiteren Einengen der Lösung zur Trockne blieb als Rückstand ein braunes Öl, das, um zu einem kristallinen Produkt zu kommen, zur Hälfte tosyliert und zur Hälfte acetyliert wurde. Es liessen sich aber weder aus dem Tosyl- noch aus dem Acetylderivat einheitliche Substanzen mit den erwarteten Analysenwerten isolieren.

Bei einem in der gleichen Weise mit Isopropylalkohol als Lösungsmittel durchgeführten Versuch wurde dasselbe Ergebnis erhalten. Bei weiteren Versuchen wurde die Reaktionszeit verlängert, mehr Raney-Nickel zugegeben oder die Zugabe des Raney-Nickels wiederholt. Das Ergebnis blieb aber immer wieder dasselbe wie oben.

Bei der Verbindung mit dem Schmp. 190-191° handelt es sich, wie die Analyse und das IR-Spektrum (s. A. Abb. 5) beweisen, um das 5.7-Bis-thiophenyl-1.3-diaza-adamantanol-(6) (X). Die Substanz ist in Äthanol leichter löslich als die Ausgangsverbindung. Die erhaltenen 0.5 g des Produktes entsprechen einer Ausbeute von 8.3%.

Analyse: (11) $C_{20}H_{22}N_2OS_2$ 370.5

2.610 mg Substanz 6.903 mg CO_2, 1.620 mg H_2O
4.196 mg Substanz 0.303 ccm N_2 bei 29° und 715 Torr

Ber.	C	64.85	H	5.98	N	7.56
Gef.	C	64.74	H	6.23	N	7.67

IV. Darstellung des N,N'-Diacetyl-1.5-Bis-thiophenyl-bispidons-(9) (XI)

a. Acetylierung des 5.7-Bis-thiophenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (IX).

7.0 g des 5.7-Bis-thiophenyl-1.3-diaza-adamantanons-(6) (IX) werden mit 50 ccm Acetanhydrid versetzt und während 5 Stdn. bis fast zum Sieden erhitzt. Die Substanz geht dabei im Verlauf von 1-2 Stdn. in Lösung. Solange noch nicht alles in Lösung ist, wird das Reaktionsgemisch von Zeit zu Zeit immer wieder umgeschüttelt. Es tritt im geringen Masse Zersetzung des Ausgangsproduktes ein, denn die Lösung färbt sich laufend dunkler und beginnt nach 1.3-Dithiophenyl-aceton und Thiophenol zu riechen. Man lässt über Nacht stehen und gibt dann zur Zersetzung des überschüssigen Acetanhydrids 50 ccm Wasser zu. Unter häufigem Umschütteln lässt man noch einen Tag stehen, wobei sich das Reaktionsgemisch zunächst stark erwärmt. Beim Abkühlen erhält man dann daraus nach dem Anreiben mit einem Glasstab einen kristallinen Niederschlag. Es ist auch möglich, dass sich die Kristalle erst nach 1-2 Tagen abzuscheiden beginnen. Nach dem Abfiltrieren des Niederschlages wird das Filtrat erwärmt und solange Wasser zugegeben, bis eine Trübung auftritt. Auf diese Weise erhält man beim Abkühlen noch eine zweite, meist feinkristalline Fällung. Die Substanz wird im Trockenschrank bei 80° getrocknet und aus wenig Dioxan umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 7.1 g, das sind 85% der Th. Der Schmelzpunkt der reinen Verbindung liegt bei 145-147°.

Analyse: (21) $C_{23}H_{24}N_2O_3S_2$ 440.6

3.278 mg Substanz 7.530 mg CO_2, 1.660 mg H_2O
4.359 mg Substanz 0.254 ccm N_2 bei 22° und 733 Torr

Ber.	C	62.70	H	5.49	N	6.35
Gef.	C	62.69	H	5.67	N	6.50

Eigenschaften: Die Substanz ist leicht löslich in: Eisessig, Dimethylformamid, Dioxan,
wenig löslich in: Methanol, Äthanol, Chloroform, Tetrahydrofuran, Äthylenchlorid,
unlöslich in: Wasser, Aceton, Äther, Benzol, Ligroin.

b. Versuch zur Darstellung der Diacetylverbindung aus 1.3-Bis-thiophenylaceton und Acetamid.

Eine Lösung von 13.7 g 1.3-Bis-thiophenyl-aceton in 50 ccm 99proz. Äthanol wurde in einem 150 ccm-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler mit 10.0 g Acetamid versetzt. Nach der Zugabe von 8.0 g Paraformaldehyd wurde

unter Rühren 6 Stdn. zum Sieden erhitzt. Da sich kein Niederschlag ausgeschieden hatte, wurde das Reaktionsgemisch stufenweise eingeengt und immer wieder abgekühlt. Es konnte jedoch kein kristallines Produkt erhalten werden und beim vollständigen Abdampfen des Lösungsmittels blieb ein braunes Öl als Rückstand, woraus sich ebenfalls keine feste Substanz gewinnen liess.

V. Darstellung des N,N'-Diacetyl-bispidinols-(9) (XII)

10.0 g des aus Dioxan umkristallisierten N,N'-Diacetyl-1.5-dithiophenyl-bispidons-(9) (XI) werden in einem 250 ccm-Dreihalskolben, der mit Rührer und Rückflusskühler versehen ist, in 150 ccm 99proz. Äthanol unter Erwärmen und Rühren aufgelöst. Nach Zugabe von etwa 30 g des bei 50° hergestellten und unter Äthanol aufbewahrten Raney-Nickels wird das Reaktionsgemisch 6 Stdn. unter heftigem Rühren auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nun wird das Raney-Nickel noch heiss abgesaugt und das Filtrat, erneut mit etwa 30 g Raney-Nickel versetzt, wieder 6 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Gegen Ende der Reaktionszeit wird der Lösung eine Probe entnommen und nach dem Abfiltrieren des Raney-Nickels und Abziehen des Lösungsmittels der Rückstand auf Schwefel geprüft. Fällt die Probe negativ aus, so wird das Raney-Nickel heiss abgesaugt und die Lösung dann noch durch ein Faltenfilter filtriert. Ist die Probe auf Schwefel positiv, so muss die Zugabe von Raney-Nickel wiederholt werden. Eine Extraktion des abfiltrierten Raney-Nickels mit heissem Äthanol bringt meist nur eine geringe Menge schwefelhaltiger Substanz und lohnt sich daher nicht. Das Lösungsmittel wird dann auf dem Wasserbad abdestilliert und der Rückstand durch Anlegen eines Vacuums gut getrocknet. Nach dem Umkristallisieren aus Tetrahydrofuran oder Äthylenchlorid schmilzt die Substanz bei 198-199°. Die Ausbeute beträgt 3.4 g, das sind 66% d.Th.

Analyse: (15) $C_{11}H_{18}N_2O_3$ 226.3

3.762 mg Substanz 8.060 mg CO_2, 2.780 mg H_2O
5.261 mg Substanz 0.601 ccm N_2 bei 25° und 719 Torr

Ber.	C	58.39	H	8.02	N	12.38
Gef.	C	58.47	H	8.27	N	12.38

Eigenschaften: Die Substanz ist leicht löslich in:
Wasser, Methanol, Äthanol, Chloroform,
wenig löslich in: Tetrahydrofuran, Äthylenchlorid,
unlöslich in: Benzol.

VI. Darstellung des Bispidinols-(9) (XIII)

a. Verseifung des N,N'-Diacetyl-bispidinols-(9) (XII).

5.3 g reines N,N'-Diacetyl-bispidinol-(9) (XII) werden mit 75 ccm halbkonzentrierter Salzsäure 4 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Diacetylderivat geht dabei innerhalb von 10 Min. in Lösung. Anschliessend wird die Salzsäure im Vacuum abdestilliert, der Rückstand dann in etwa 10 ccm Wasser aufgelöst und die Lösung wieder eingedampft. Das bei 120° getrocknete Salz wird aus Methanol umkristallisiert. Durch Einleiten von trockenem Salzsäuregas und Verdünnen der salzsauren methanolischen Lösung mit trockenem Äther werden noch weitere Kristallisationen gewonnen. Die Ausbeute beträgt 4.2 g, das sind 83.5% d.Th. Beim Erhitzen beginnt die Substanz bei 220° zu sublimieren und schmilzt dann bei 281-283° unter Zersetzung.

Analyse: (23) $C_7H_{16}Cl_2N_2O$ 215.1

3.773 mg Substanz 5.417 CO_2, 2.510 mg H_2O
3.974 mg Substanz 0.448 ccm N_2 bei 24° und 725 Torr
19.16 mg Substanz 8.97 ccm n/50 $AgNO_3$

Ber.	C	39.08	H	7.49	N	13.02	Cl	32.96
Gef.	C	39.18	H	7.44	N	12.66	Cl	33.20

Eigenschaften: Nach der Analyse ist diese Verbindung das Dihydrochlorid des Bispidinols-(9) (XIII). Das Salz ist sehr stabil und nicht hygroskopisch. Es ist sehr leicht löslich in Wasser, löslich in Methanol und sehr wenig löslich in Äthanol.

b. Versuche zur Darstellung des freien Bispidinols-(9) (XIII).

4.2 g des Dihydrochlorids wurden in 20 ccm Wasser aufgelöst und mit mehr als der zur Neutralisation notwendigen Menge verdünnter Natronlauge versetzt. Diese Lösung extrahierte man in einem Perforator für leichte Flüssigkeiten mit Äther und Benzol und in einem Perforator für schwere Flüssigkeiten mit Äthylenchlorid jeweils 1 Tag. Aus keinem der 3 org. Lösungsmittel konnten nach dem Trocknen und Eindampfen brauchbare Mengen der freien Base erhalten werden. Daraufhin wurde die wässrige, alkalische Lösung zur Trockne eingedampft und der Rückstand einer Destillation unterworfen. Dabei gingen bei einer Badtemperatur von 220° und einem Druck von 10^{-2} Torr 600 mg der Base über. Falls überhaupt eine Destillation erfolgte, wurde sie sehr stark von einer Sublimation überlagert. Der Inhalt des Destillationskölbchens wurde bei weiterem Erhitzen sehr rasch zersetzt. Die Ausbeute betrug 21% d.Th.

c. Darstellung des Bispidinols-(9) (XIII) durch Sublimation.

1.0 g des Dihydrochlorids wurde fein zerrieben und in 20 ccm 99proz. Äthanol gegeben und mit einer äthanolischen Lösung von 425 mg Natriumhydroxyd versetzt. Das Gemisch wurde 30 Min. zum Sieden erhitzt und das gebildete Kochsalz abfiltriert. Die Lösung wurde auf dem Wasserbad und im Vacuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in einen Sublimationsfinger gegeben. In einem Vacuum von 12 Torr und bei einer Ölbadtemperatur von 160° sublimierten innerhalb von 4 Stdn. 420 mg Substanz über. Das sind 62% d.Th. Die Verbindung schmilzt im geschlossenen Röhrchen bei 253-255°. Als Beweis für die Struktur wurde eine Probe der sublimierten Substanz wieder in das Dihydrochlorid mit dem Schmp. 281-283° verwandelt.

Eigenschaften: Die Substanz ist sehr hygroskopisch und sehr leicht löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, wenig löslich in Benzol.

VII. Darstellung des 1.3-Diaza-adamantanols-(6) (XIV)

5.3 g Dihydrochlorid des Bispidinols-(9) und 150 ccm 99proz. Äthanol werden in einem mit Rührer und Rückflusskühler versehenen 250-ccm-Dreihalskolben unter Rühren zum Sieden erhitzt und solange mit einer äthanolischen Natriumhydroxydlösung versetzt, bis die Lösung neutral reagiert. Nun wird auf ein Volumen von 30 ccm eingeengt und das bei der Neutralisation ausgefallene Kochsalz abfiltriert. Nach Zugabe von 800 mg Paraformaldehyd erhitzt man 3 Stdn. unter Rückfluss und sättigt dann die Lösung unter Eiskühlung mit trockenem Salzsäuregas. Das ausgefallene Hydrochlorid wird abfiltriert und in siedendem Äthanol wie oben bis zu einem pH = 12 alkalisch gemacht. Nach dem Abfiltrieren des Kochsalzes wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand bei Normaldruck und einer Badtemperatur von 140° sublimiert. Die Ausbeute beträgt 2.0 g, das sind 54% d.Th. Die Substanz beginnt bei 110° zu sublimieren und schmilzt im zugeschmolzenen Röhrchen bei 270° unter Zersetzung.

Analyse: (26) $C_8H_{14}N_2O$ 154.2

3.450 mg Substanz 7.898 mg CO_2, 2.870 mg H_2O
3.096 mg Substanz 0.506 ccm N_2 bei 23° und 719 Torr

Ber.	C	62.30	H	9.15	N 18.17
Gef.	C	62.47	H	9.31	N 17.83

Analyse: (25) $C_8H_{16}Cl_2N_2O$ 227.1

2.907 mg Substanz 0.319 ccm N_2 bei 24° und 720 Torr

Ber.	N	12.33	Gef.	N 11.95

Eigenschaften: Die freie Base ist hygroskopisch und löst sich sehr leicht in Wasser, Methanol, Äthanol, sie ist weniger löslich in Benzol, Äther.

C. Die Stabilitätskonstanten verschiedener Metallchelate der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV)

I. Darstellung der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) und deren Kupfer(II)-chelat-Verbindung

a. Versuch zur Darstellung der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV).

1.9 g Monochloressigsäure, gelöst in 5 ccm Wasser, wurden mit 10 ccm 2n Natronlauge neutralisiert und nach Abkühlen mit einer Lösung von 1.26 g Bispidin in 5 ccm Wasser versetzt. Am nächsten Tag wurde zu einer Probe des Reaktionsgemisches eine Bariumchlorid-Lösung gegeben. Da sich damit kein Niederschlag bildete, wurde die Reaktionslösung weitgehend eingeengt und das ausgefallene Kochsalz abfiltriert. Beim Eindampfen zur Trockne wurde ein gelber, viskoser Rückstand erhalten, der nicht näher untersucht wurde.

b. Darstellung der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV).

Eine Lösung von 24 g (0.6 Mol) Natriumhydroxyd in 75 ccm Wasser wird mit Eiswasser gekühlt und in solchen Mengen zu einer ebenfalls gekühlten Lösung von 29 g (0.3 Mol) Monochloressigsäure in 25 ccm Wasser gegeben, dass die Temperatur des Reaktionsgemisches nicht über 30° steigt. Nach der Entfernung des Kühlbades wird eine wässrige Lösung von 19.2 g (0.15 Mol) Bispidin eingetropft. Steigt dabei die Temperatur infolge der grossen Reaktionswärme auf über 50° an, so wird vorübergehend gekühlt und das Eintropfen der Lösung verlangsamt. Zur Vervollständigung der Reaktion lässt man das Reaktionsgemisch noch 3 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen.

Nun versetzt man die Lösung unter Rühren mit einer heissen Lösung von 38 g Bariumchlorid in 80 ccm Wasser, wobei sich sofort ein weisser Niederschlag des Bariumsalzes der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) abscheidet. Es wird noch eine halbe Stde. auf dem Wasserbad erhitzt, dann der Niederschlag abfiltriert und mit wenig heissem Wasser gewaschen. Das erhaltene Salz, ein farbloses Pulver, wird im Trockenschrank bei 120° getrocknet. Die Ausbeute beträgt 55.1 g, das sind 96% d.Th.

Das trockene Bariumsalz wird in einem 500 ccm-Dreihalskolben, versehen mit Rückflusskühler, Rührer und Tropftrichter, in 125 ccm Wasser suspendiert und diese Aufschlemmung zum Sieden erhitzt. Nun lässt man die äquivalente Menge 5n

Schwefelsäure (57.5 ccm) unter heftigem Rühren in die siedende Mischung innerhalb einer Stde. eintropfen. Nach dem Zufügen der Schwefelsäure soll die Lösung einen pH-Wert = 3 zeigen, da sich sonst der Bariumsulfatniederschlag nicht absetzt. Das ausgefallene Bariumsulfat wird noch heiss abfiltriert und der Niederschlag zweimal mit je 100 ccm heissem Wasser extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden auf dem Wasserbad im Vacuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand im Trockenschrank bei 120° getrocknet. Umkristallisiert wird die Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) aus absol. Methanol oder durch Auflösen in heissem, gewöhnlichem Methanol und Zufügen von Äther bis zur ersten bleibenden Trübung. Die reine Verbindung, eine farblose, kristalline Substanz schmilzt bei 242° unter Zersetzung und Gasentwicklung. Die Ausbeute beträgt 22.5 g, das sind 61% d.Th., bezogen auf das eingesetzte Bispidin.

Analyse: $C_{11}H_{18}N_2O_4$ 242.3

4.546 mg Substanz 8.95 mg CO_2, 306 mg H_2O
4.303 mg Substanz 0.441 ccm N_2 bei 26° und 764 Torr

Ber.	C	54.53	H	7.48	N	11.57
Gef.	C	53.73	H	7.53	N	11.77

Eigenschaften:
Die Substanz ist sehr leicht löslich in Wasser und in wässrigen Alkoholen, schwer löslich in absol. Methanol und Äthanol und unlöslich in Äther, Chloroform, Benzol. Eine Lösung der Substanz färbt sich mit Cu(II)-Ionen tiefblau.

c. Darstellung des Kupfer(II)-chelates der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV).

2.2 g Kupferacetat (Monohydrat) und 2.4 g Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) werden jeweils in wenig destilliertem Wasser gelöst und die Lösungen dann zusammengegeben. Die dabei sofort entstehende, tiefblaue Färbung lässt sich mit keinem der üblichen, mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel ausschütteln. Auf dem Wasserbad wird nun im Vacuum das Wasser und die bei der Reaktion entstandene Essigsäure abdestilliert. Der Rückstand wird in der notwendigen Menge heissen Methanols aufgelöst. Man lässt 2 Tage stehen und filtriert dann die tiefblauen Kristalle ab. Beim Erhitzen verlieren diese Kristalle bei 170° ihre tiefblaue Farbe und werden unter Abgabe von 1 Kristallwasser pro Molekül der Verbindung hellviolett gefärbt. Die Werte der Elementaranalyse haben ergeben, dass es sich bei der Verbindung um das Monohydrat handelt. Die Substanz schmilzt nicht beim Erhitzen auf 320°. Die Ausbeute beträgt 2.2 g, das sind 69% d.Th.

Analyse: $C_{11}H_{16}CuN_2O_4 \cdot H_2O$ 321.8

3.861 mg Substanz 5.82 mg CO_2, 1.9 mg H_2O
2.805 mg Substanz 0.221 ccm N_2 bei 21° und 724 Torr

Als Verbrennungsrückstand blieben 0.926 mg CuO

Ber.	C	41.05	H	5.64	N	8.70	Cu	19.74
Gef.	C	41.14	H	5.51	N	8.71	Cu	19.16

Eigenschaften: Die Verbindung ist sehr leicht löslich in Wasser, schwer löslich in Methanol, Äthanol und unlöslich in Äther, Chloroform und Benzol.

II. Bestimmung der Dissoziationskonstanten der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV)

a. Verlauf der Titration.

Die Berechnung der Dissoziationskonstanten der Bispidin-3.7-diessigsäure wird mit Hilfe der Neutralisationskurve durchgeführt. Diese wird aus den Werten, die sich bei der potentiometrischen Titration der Säure mit Kalilauge ergeben, erhalten. Zur potentiometrischen Messung der pH-Werte diente ein direkt anzeigendes pH-Meter in Verbindung mit einer Einstabelektrode, die eine Glaselektrode zur Messung der pH-Werte der Lösung und eine Kalomelelektrode als Bezugselektrode in sich vereinigte. Vor der ersten und nach der letzten Titration eines jeden Tages musste das Potentiometer jeweils mit einer Pufferlösung vom pH = 2.0 und pH = 6.98 geeicht werden. Eine weitere Kontrolle der Konstanz des Gerätes ergab der zu Beginn jeder Titration gemessene pH-Wert der Säurelösung, da die Säure stets in der gleichen Konzentration vorgelegt wurde. Das Titrationsgefäss, ein 400 ccm-Becherglas, stand auf einem Magnetrührer und war mit einem durchsichtigen Deckel, der fünfmal durchbohrt war, bedeckt. Die fünf Bohrungen waren für die Stabelektrode, die Bürette, ein Thermometer, ein Gaseinleitrohr und zum Zugeben weiterer Lösungen während der Titration vorgesehen.

Die Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) wurde zur Titration in ungefähr $5 \cdot 10^{-3}$ mol. Konzentration vorgelegt und war in 0.1n Kaliumchlorid-Lösung gelöst. Dadurch wurde für die Durchführung der Messung eine konstante Ionenstärke und damit auch ein konstanter Aktivitätskoeffizient erhalten. Die Kaliumchloridlösung war durch Einwiegen von p.a. Kaliumchlorid in über Natronlauge redestilliertes Wasser hergestellt worden. Als Masslösung diente 0.1n Kalilauge, deren Faktor von Zeit zu Zeit immer wieder mit 0.1n Salzsäure nachgeprüft wurde. Zur Titration wurden 100 ccm der Bispidin-3.7-diessigsäurelösung mit der Pipette in das gut gereinigte und trockene Becherglas gegeben und ein CO_2-freier Stickstoffstrom hindurchgeleitet. Sobald die

Lösung Zimmertemperatur (20-21°) angenommen hatte, wurde bei einer Anzahl aufeinanderfolgender Messungen der pH-Wert der Säurelösung nach Zugabe einer jeweils geringen Menge der Masslösung bestimmt. Die auf diese Weise erhaltenen pH-Werte wurden gegen die entsprechenden Werte der zugegebenen ccm Masslösung als Kurve dargestellt (Abb. B, ausgezogene Linie). Aus dem Abszissenwert des Wendepunktes der Kurve, der der Bildung des Monokaliumsalzes der Säure entspricht, wurde die genaue Konzentration der Lösung berechnet. Es ergab sich eine Konzentration von $4.6 \cdot 10^{-3}$ Mol pro Liter.

b. Berechnung der Dissoziationskonstanten.

Die Dissoziationskonstanten der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) werden aus den bei der Titration erhaltenen Werten nach einer direkten algebraischen Methode, wie sie für eine zweibasische Säure bei S. CHABEREK, Jr. und A.E. MARTELL [12] angegeben ist, berechnet.

Die bei der Neutralisation einer zweibasischen Säure beteiligten Gleichgewichte sind:

$$H_2X \rightleftharpoons HX^- + H^+$$

$$\text{und} \quad HX^- \rightleftharpoons X^{--} + H^+ .$$

H_2X steht dabei für die Bispidin-3.7-diessigsäure (XV). Aus dem Massenwirkungsgesetz ergeben sich daraus für die beiden Dissoziationskonstanten folgende Gleichungen:

$$K_1 = \frac{(H^+)\ (HX^-)}{(H_2X)} \quad 1) \qquad K_2 = \frac{(H^+)\ (X^{--})}{(HX^-)} \quad 2)$$

Da, wie aus der Neutralisationskurve hervorgeht, K_1 wesentlich grösser als K_2 sein muss, können die beiden Dissoziationskonstanten getrennt berechnet werden. Bedeutet nun C_X die Gesamtkonzentration der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) und a die Anzahl der Mole Base, die pro Mol Säure zugesetzt wurden, folgt für das erste Puffergebiet:

$$C_X = (H_2X) + (HX^-) \qquad 3)$$

$$\text{und} \quad aC_X + (H^+) = (HX^-) \qquad 4)$$

Daraus ergibt sich folgende Gleichung für die Berechnung der 1. Dissoziationskonstanten:

$$K_1 = \frac{(H^+)\,(aC_X + (H^+))}{C_X - (aC_X + (H^+))} \qquad 5)$$

Im zweiten Puffergebiet kann die Konzentration der undissoziierten Säure (H_2X) vernachlässigt werden und die Gleichungen 3) und 4) werden in die folgende Form umgewandelt:

$$C_X = (HX^-) + (X^{--}) \qquad 6)$$

$$\text{und} \quad (a-1)\cdot C_X - (OH^-) = (X^{--}) \qquad 7)$$

Aus Gleichung 5) ergibt sich für die 2. Dissoziationskonstante:

$$K_2 = \frac{(H^+)\,((a-1)\cdot C_X - (OH^-))}{C_X - ((a-1)\cdot C_X - (OH^-))} \qquad 8)$$

Die Dissoziationskonstante K_1 wird aus den bei a = 0.25, 0.50 und 0.75 erhaltenen pH-Werten berechnet. Die Veränderung der Konzentration der Säure (C_X), die sich infolge der Zugabe der Masslösung bei der Titration ergibt, wird bei der Berechnung berücksichtigt. Die in die Rechnung einzusetzenden pH-Werte werden durch Interpolation aus den beiden Messwerten berechnet, zwischen denen der Punkt mit den jeweiligen Abszissenwerten a auf der Neutralisationskurve (Abb. B) liegt. Es ergeben sich folgende Werte für die Berechnung der 1. Dissoziationskonstanten K_1:

a	0.25	0.50	0.75
C_X	$4.54\cdot10^{-3}$	$4.49\cdot10^{-3}$	$4.44\cdot10^{-3}$
pH	3.802	4.204	4.684

Durch Einsetzen dieser Werte in die Formel 5) werden folgende Ergebnisse erhalten:

K_1	$6.275\cdot10^{-5}$	$6.61\cdot10^{-5}$	$6.368\cdot10^{-5}$
pK_1	4.202	4.179	4.196

Das ergibt für die Dissoziationskonstante K_1 und deren negativen Logarithmus folgende Durchschnittswerte:

$$\underline{K_1 = 6.42\cdot10^{-5}} \quad \text{und} \quad \underline{pK_1 = 4.192.}$$

Zur Berechnung der 2. Dissoziationskonstanten K_2 dienen die zu den Abszissenwerten a = 1.25, 1.50 und 1.75 gehörenden pH-Werte der Neutralisationskurve. Sie werden wieder durch Interpolation aus den beiden nächstliegenden, gemesse-

nen Werten berechnet. Den negativen Logarithmus der Hydroxylionenkonzentration (pOH), der für die Gleichung 8) benötigt wird, ermittelt man aus dem jeweiligen pH-Wert und dem Ionenprodukt des Wassers bei 20° $(H^+)\,(OH^-) = 0.75 \cdot 10^{-14}$.

Für die Berechnung von K_2 ergibt sich folgende Tabelle:

a	1.25	1.50	1.75
C_X	$4.35 \cdot 10^{-3}$	$4.30 \cdot 10^{-3}$	$4.25 \cdot 10^{-3}$
pOH	3.204	2.862	2.675
pH	10.920	11.262	11.449

Aus Gleichung 8) erhält man mit Hilfe dieser Werte für die 2. Dissoziationskonstante und ihren negativen Logarithmus folgende Ergebnisse:

K_2	$1.10 \cdot 10^{-12}$	$1.21 \cdot 10^{-12}$	$4.94 \cdot 10^{-13}$
pK_2	11.95	11.91	12.40

Die Durchschnittswerte aus den beiden ersten, weniger voneinander abweichenden und wahrscheinlicheren Wertepaaren sind:

$$\underline{K_2 = 1.15 \cdot 10^{-12}} \quad \text{und} \quad \underline{pK_2 = 11.938.}$$

III. Bestimmung der Stabilitätskonstanten der Chelate der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV)

a. Verlauf der Messungen.

Da, wie im theoretischen Teil angeführt ist, die Bildung von Chelaten aus einer Säure und Metallionen mit dem Freiwerden von Protonen verbunden ist und die Stabilität der gebildeten Chelate aus der Acidität der Reaktionslösung zwischen a = 1 und a = 2 berechnet werden kann, kam es also auch hier darauf an, die Wasserstoffionenkonzentration während der Titration zu messen. Zum Unterschied gegenüber der Bestimmung der Dissoziationskonstanten der Säure wurde hier der vorgelegten Säurelösung, nach der Messung ihres pH-Wertes zur Überprüfung des Potentiometers, die äquimolekulare Menge eines Metallsalzes zugefügt. Dazu wurden von den betreffenden Metallsalzen 0.1n Lösungen bereitet. Zur Titration wurden wiederum 100 ccm der $4.60 \cdot 10^{-3}$ m Lösung der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) vorgelegt und dann jeweils 5 ccm der betreffenden Metallsalzlösung zugefügt. Die Konzentration des Metallsalzes ergab sich infolge der

Verdünnung durch die Säurelösung als $4.76 \cdot 10^{-3}$ mol. und damit war das Verhältnis der Konzentration der Säure zu der der Metallionen nahezu gleich 1 : 1. Deshalb wird die Titrationskurve, die man erhält, wenn man die gemessenen pH-Werte als Ordinaten und die dazugehörigen Werte von a als Abszissen einträgt, als Äquivalentkurve bezeichnet. Titriert wurde wieder mit 0.1n Kalilauge und die bei der Messung erhaltenen Werte wurden in der beschriebenen Weise in das Diagramm der Neutralisationskurve der Säure eingetragen. Aus der Abweichung dieser Äquivalentkurven von der Neutralisationskurve der Säure zwischen a = 1 und a = 2 werden die Stabilitätskonstanten der Chelate berechnet. Untersucht wurde das Chelatbildungsvermögen der Bispidin-1.3-diessigsäure (XV) mit den folgenden zweiwertigen Metallen: Magnesium, Calcium, Strontium, Barium, Kupfer, Nickel, Kobalt, Mangan, Quecksilber und Eisen und mit den dreiwertigen Metallen Aluminium und Eisen. Zur Messung wurden mit Ausnahme des Nickelsulfats die Chloride der Metalle verwendet.

b. Berechnung der Stabilitätskonstanten der Chelate.

Die Berechnung der Chelatbildungskonstanten erfolgt wieder nach einer direkten, algebraischen Methode, wie sie bei S. CHABEREK, Jr. und A. E. MARTELL [12] für die Reaktion von zweiwertigen Metallionen mit einer zweibasischen Säure in Konzentrationsverhältnis 1 : 1 angegeben ist. Infolge der gleich grossen Konzentrationen von Metallion und Säure kann nämlich angenommen werden, dass in allen untersuchten Fällen die Bildung einfacher Komplexe (MX) bevorzugt ist. Für das dabei beteiligte Gleichgewicht und dessen Konstante, die definitionsgemäss die Stabilitätskonstante der Chelate ist, können daher folgende Gleichungen aufgestellt werden:

$$M^{++} + X^{--} \rightleftharpoons MX, \quad K_C = \frac{(MX)}{(M^{++})(X^{--})} \qquad 9)$$

Wenn C_M für die Anfangskonzentration der Metallionen steht, gelten für die Konzentrationsverhältnisse geladener und ungeladener Teilchen bei der Titration der Säure in Gegenwart von Metallionen zu jedem beliebigen Zeitpunkt folgende 3 Gleichungen:

$$C_X = (H_2X) + (HX^-) + (X^{--}) + (MX) \qquad 10)$$

$$C_M = (M^{++}) + (MX) \qquad 11)$$

$$aC_X + (H^+) - (OH^-) = (HX^-) + 2(X^{--}) + 2(MX) \qquad 12)$$

Um daraus (X^{--}) zu berechnen, wird Gleichung 12) von Gleichung 10) abgezogen und in der daraus resultierenden Gleichung werden die Konzentrationen (H_2X) und (HX^-) durch Einsetzen der Gleichungen 1) und 2) eliminiert.

$$(X^{--}) = \frac{(2 - a)C_X - (H) + (OH)}{\frac{2\,(H^+)^2}{K_1 K_2} + \frac{(H^+)}{K_2}} \qquad 13)$$

Da im Falle der Äquivalentkurven die Konzentration des höheren Komplexes (MX_2^{--}) vernachlässigt werden kann und deshalb auch schon in den Gleichungen 10) - 12) weggelassen wurde, erhält man für die Stabilitätskonstante K_C aus den Gleichungen 9), 10) und 11) folgenden Ausdruck:

$$K_C = \frac{C_X - x\,(X^{--})}{(X^{--})\,(C_M + x\,(X^{--}) - C_X)} \qquad 14)$$

wenn $$x = \frac{(H^+)^2}{K_1 K_2} + \frac{(H^+)}{K_2} + 1$$

Mit Hilfe der beiden Gleichungen 13) und 14) kann nun K_C für die einzelnen Metallchelate berechnet werden. Bei dem Wert a = 1.5, der für die Berechnungen gewählt wird, sind die Konzentrationen C_M und C_X infolge der zugefügten Menge Masslösung etwas geringer als zu Beginn der Titration und betragen $4.46 \cdot 10^{-3}$ bzw. $4.11 \cdot 10^{-3}$. Die dem Abszissenwert a = 1.5 entsprechenden pH-Werte werden wieder wie oben ermittelt, ebenso die Konzentration der OH^--Ionen. K_1 und K_2 sind die Dissoziationskonstanten der Säure und damit sind alle Unbekannten auf der rechten Seite der beiden Gleichungen gegeben. Das Ergebnis der Messung bei der Titration und die daraus berechneten Stabilitätskonstanten der verschiedenen Chelate zeigt folgende Tabelle:

Metallion	pH bei a = 1.5	K_C
Mg(II)	---	----
Ca(II)	10.22	$1.66 \cdot 10^4$
Sr(II)	---	----
Ba(II)	---	----
Cu(II)	2.896	$2.824 \cdot 10^{14}$
Ni(II)	6.000	$3.838 \cdot 10^8$
Co(II)	5.016	$3.527 \cdot 10^{10}$
Hg(II)	6.487	$1.202 \cdot 10^8$
Fe(II)	6.225	$2.234 \cdot 10^8$
Mn(II)	7.35	$1.583 \cdot 10^7$
Al(III)	4.373	----
Fe(III)	3.157	----

D. Die Stabilitätskonstanten verschiedener Metallchelate der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XVI)

I.

a. Darstellung der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XVI).

10.5 g (0.05 Mol) Dibenzylketon werden in einem 150 ccm-Dreihalskolben, der mit Rührer und Rückflusskühler versehen ist, in 30 ccm 99proz. Äthanol aufgelöst. Diese Lösung wird nach Zugabe von 10.0 g (0.13 Mol) Glykokoll und 8.0 g (0.27 Mol) Paraformaldehyd unter Rühren und Rückflusskochen 4 Stdn. zu leichtem Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch färbt sich dabei gelb. Das kristalline Produkt fällt während der Reaktion aus und wird dann noch heiss abfiltriert. Den Niederschlag wäscht man zunächst mit Äthanol, dann mit destilliertem Wasser und zum Schluss noch einmal mit Äthanol aus. Nach dem Trocknen bei 120° beträgt die Ausbeute an Rohprodukt 15.1 g, das sind 74% der Theorie. Das Rohprodukt zersetzt sich bei 238°.

Zur Reinigung wird die Säure in der äquivalenten Menge verdünnter Natronlauge aufgelöst und mit einem kleinen Überschuss einer Bariumhydroxydlösung versetzt. Der dabei ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet. Das Salz wird dann in einer Reibschale zu einem feinen Pulver verrieben und in einem 2 l-Dreihalskolben in 1.5 l destilliertem Wasser aufgeschlemmt. Unter heftigem Rühren erhitzt man zum Sieden und tropft die äquivalente Menge halbkonzentrierter Schwefelsäure ein. Nach dem Zutropfen der Säure darf das Filtrat einer Probe weder mit Schwefelsäure noch mit Bariumchloridlösung einen Niederschlag geben. Die 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XV) fällt mit dem Bariumsulfat aus. Dieser Niederschlag wird noch heiss abfiltriert und nach dem Trocknen bei 120° mehrmals mit heissem Dimethylformamid extrahiert. Nach dem Abfiltrieren des Bariumsulfates wird die Lösung in einer Eis-Kochsalzmischung abgekühlt, wobei die Säure in Form von kristallinen Nadeln ausfällt. Eine weitere Menge reiner Substanz erhält man beim Einengen und Abkühlen des wässrigen Filtrates. Nach nochmaligem Umkristallisieren liegt der Zers.P. der Verbindung bei 248-249° und kann durch weiteres Umkristallisieren nicht mehr erhöht werden.

Analyse: (8) $C_{23}H_{24}N_2O_5$ 408.23

5.092 mg Substanz 12.540 mg CO_2, 2.640 mg H_2O
3.718 mg Substanz 0.235 ccm N_2 bei 26° und 719 Torr

Ber.	C	67.63	H	5.93	N	6.85
Gef.	C	67.20	H	5.80	N	6.82

Eigenschaften: Die Substanz ist in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln ausser Dimethylformamid auch in der Hitze sehr schwer löslich oder unlöslich. Wenig löslich ist die Verbindung in Wasser und Methanol.

b. Bestimmung der Löslichkeit der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XVI) in Wasser.

5 g der Verbindung wurden in 1 l destilliertem Wasser 2 Stdn. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde die feste Substanz abfiltriert und 100 ccm der Lösung mit 0.05n Kalilauge titriert. Aus dem Wendepunkt der Titrationskurve, die mit Hilfe der potentiometrischen Messung der pH-Werte während der Titration erhalten wurde, ergab sich, dass zur Neutralisation der ersten Carboxylgruppe der Säure 14.50 ccm der Masslösung verbraucht worden waren. Daraus ergibt sich für die gesättigte Lösung eine Molarität von $7.25 \cdot 10^{-3}$ und eine Löslichkeit von ungefähr 2.9 g pro Liter bei 20°.

c. Darstellung des Kupfer-, Nickel- und Kobaltsalzes der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XVI).

Zur Darstellung des Kupfer- und Nickelkomplexes wird eine heisse gesättigte Lösung der Säure in destilliertem Wasser mit der äquivalenten Menge einer gesättigten Kupfer(II)-chlorid- bzw. Nickelsulfatlösung versetzt. Nach mehrtägigem Stehen bilden sich in der Kupfersalzlösung derbe, blaue Kristalle, die beim Erhitzen ihre ursprüngliche Farbe bis zum Beginn einer Verfärbung nach braun bei 250° beibehalten und nicht unter 330° schmelzen. Aus der Nickelsalzlösung kristallisieren, ebenfalls nach mehrtägigem Stehen, dünne, blaue Blättchen, die beim Trocknen über Phosphorpentoxyd im Vacuum bei 100° rasch grün werden.

Zu einer Fällung des Kobaltsalzes kommt es nur, wenn die sauer reagierende Lösung des Kobalt(II)-chlorides und der Säure mit Natronlauge neutralisiert wird. Es fällt dann ein rosa gefärbter Niederschlag aus. Die Elementaranalyse ergab, dass es sich beim Kobaltsalz um das Monohydrat handelt.

Analyse des Kupfersalzes: $C_{23}H_{22}CuN_2O_5$ 469.95

Die Bestimmung des Kupfergehaltes erfolgte durch Verbrennen einer eingewogenen Menge der Substanz im Muffelofen bei 800° und Auswägen des Rückstandes.

3.304 mg Substanz 7.080 mg CO_2, 1.500 mg H_2O
4.528 mg Substanz 0.246 ccm N_2 bei 25° und 712 Torr
120.4 mg Substanz 20.4 mg CuO

Ber.	C	58.78	H	4.71	N	5.96	Cu	13.52
Gef.	C	58.48	H	5.08	N	5.83	Cu	13.80

Analyse des Nickelsalzes: $C_{23}H_{22}N_2NiO_5$ 465.1

Zur Bestimmung des Nickelwertes wurde die Substanz in einem nassen Aufschluss von den organischen Bestandteilen befreit und das Nickel mit Dimethylglyoxim gefällt.

2.775 mg Substanz 6.070 mg CO_2, 1.190 mg H_2O
4.889 mg Substanz 0.281 ccm N_2 bei 24° und 713 Torr
155.3 mg Substanz 94.5 mg Nickeldimethylglyoxim

Ber.	C	59.39	H	4.77	N	6.02	Ni	12.62
Gef.	C	59.69	H	4.80	N	6.19	Ni	12.36

Analyse des Kobaltsalzes: $C_{23}H_{24}CoN_2O_6$ 483.36

Die Substanz wurde wie das Nickelsalz aufgeschlossen, das Kobalt(II) mit Wasserstoffsuperoxyd zu Kobalt(III) oxydiert und mit β-Nitroso-α-naphthol gefällt[25].

4.120 mg Substanz 8.712 mg CO_2, 1.810 mg H_2O
4.721 mg Substanz 0.257 ccm N_2 bei 27° und 731 Torr
39.4 mg Substanz 51.1 mg $Co(C_{10}H_6O(NO))_3 \cdot 2\,H_2O$

Ber.	C	57.15	H	5.00	N	5.79	Co	12.19
Gef.	C	57.70	H	4.91	N	5.95	Co	12.50

d. Bestimmung der Dissoziationskonstanten der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XVI).

Zur Berechnung der Dissoziationskonstanten und der Konzentration der Säure wurden 100 ccm einer 10^{-3} m Lösung der Säure in 0.1n Kaliumchloridlösung mit 0.02n Kalilauge titriert. Die Versuchsanordnung und die Durchführung der Titration war die gleiche wie bei der Titration der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV). Da zur Neutralisation der ersten Carboxylgruppe genau 5.0 ccm der Masslösung verbraucht wurden, war die durch die Einwaage bestimmte Konzentration der Säure bestätigt. Für die Berechnung der ersten Dissoziationskonstanten K_1 nach der Methode von S. CHABEREK, Jr. und A.E. MARTELL wurden wiederum die zu den Abszissenwerten a = 0.25, 0.50 und 0.75 gehörenden und aus der Neutralisationskurve (Abb. C) berechneten pH-Werte gewählt. Zum Einsetzen in die Gleichung 5) ergibt sich dann folgende Zusammenstellung:

a	0.25	0.50	0.75
C_X	$0.986 \cdot 10^{-3}$	$0.977 \cdot 10^{-3}$	$0.964 \cdot 10^{-3}$
pH	3.83	4.13	4.58
(H^+)	$1.48 \cdot 10^{-4}$	$7.42 \cdot 10^{-5}$	$2.64 \cdot 10^{-5}$

Daraus ergeben sich für K_1 und pK_1 folgende Werte:

K_1	$9.86 \cdot 10^{-5}$	$1.008 \cdot 10^{-4}$	$9.223 \cdot 10^{-5}$
pK_1	4.006	3.996	4.035

Die Durchschnittswerte davon sind:

$$\underline{K_1 = 9.72 \cdot 10^{-5}} \quad \text{und} \quad \underline{pK_1 = 4.012.}$$

Aus den zu den Abszissenwerten a = 1.25, 1.50 und 1.75 gehörenden pH-Werten der Neutralisationskurve und den entsprechend der zugegebenen Menge Masslösung abgeänderten Konzentrationen der Säure werden für die Berechnung der 2. Dissoziationskonstante und deren pK_2 folgende Werte erhalten:

a	1.25	1.50	1.75
C_X	$0.941 \cdot 10^{-3}$	$0.930 \cdot 10^{-3}$	$0.919 \cdot 10^{-3}$
pOH	4.329	3.955	3.751
(OH)	$4.687 \cdot 10^{-5}$	$1.108 \cdot 10^{-4}$	$1.923 \cdot 10^{-4}$
(H)	$1.60 \cdot 10^{-10}$	$6.77 \cdot 10^{-11}$	$3.90 \cdot 10^{-11}$

Daraus ergibt sich für K_2 und pK_2:

K_2	$4.005 \cdot 10^{-11}$	$4.165 \cdot 10^{-11}$	$4.596 \cdot 10^{-11}$
pK_2	10.397	10.380	10.337

Die Durchschnittswerte davon sind:

$$\underline{K_2 = 4.255 \cdot 10^{-11}} \quad \text{und} \quad \underline{pK_2 = 10.376.}$$

e. Bestimmung der Stabilitätskonstanten der Chelate der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XVI).

Die Bestimmung und Berechnung der Chelatstabilitätskonstanten wurde wie bei der Bispidin-3.7-diessigsäure (XV) durchgeführt. Infolge der geringen Löslichkeit der Säure mussten hier für die Messungen jedoch geringere Konzentrationen angewendet werden. Während die Titration der Säure in Gegenwart von Cu(II)-Ionen noch in einer 10^{-3} m Lösung durchgeführt werden konnte, konnte die Säure in Gegenwart der zweiwertigen Ionen des Kobalts, Nickel, Strontiums und

Calciums nur in 10^{-4} m Lösung titriert werden. Anfänglich war die Chelatbildung dieser Ionen in $2 \cdot 10^{-3}$ m Lösung untersucht worden, da es aber dabei zur Bildung von Niederschlägen kam, mussten die Messungen unterbrochen werden. Für die Berechnung der Stabilitätskonstanten werden wieder die zu dem Abszissenwert a = 1.5 gehörenden pH-Werte der Äquivalentkurven (Abb. C), eingesetzt, die Konzentrationen der Säure (C_X) und der Metallionen (C_M) werden auf das Volumen der Lösung bei a = 1.5 berechnet und aus Gleichung 13) und 14) dann die Stabilitätskonstanten K_C erhalten. Da die beiden Erdalkalien Strontium und Calcium keine Chelate mit der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XVI) bilden, bleiben nur die Werte der 3 untersuchten Schwermetalle zur Berechnung:

Metall	a	C_X	C_M	pH	(H^+)
Kupfer(II)	1.5	$0.930 \cdot 10^{-3}$	$1.06 \cdot 10^{-3}$	3.62	$2.40 \cdot 10^{-4}$
Nickel(II)	1.5	$0.98 \cdot 10^{-4}$	$0.98 \cdot 10^{-4}$	6.56	$2.76 \cdot 10^{-7}$
Kobalt(II)	1.5	$0.98 \cdot 10^{-4}$	$0.98 \cdot 10^{-4}$	6.00	10^{-6}

Daraus ergeben sich folgende Stabilitätskonstanten K_C und deren Logarithmen pK_C:

	K_C	pK_C
Kupfer(II)	$1.04 \cdot 10^{16}$	16.01
Nickel(II)	$1.30 \cdot 10^{8}$	8.11
Kobalt(II)	$3.00 \cdot 10^{9}$	9.47

II. Versuche zur Reduktion der Carbonylgruppe der 1.5-Diphenyl-bispidon-(9)-diessigsäure-(3.7) (XVI)

a. Reduktion nach Art einer Meerwein-Ponndorf-Reaktion.

In 60 ccm Diäthylenglykol wurden unter Erwärmen 2.0 g fein pulverisiertes Natriumhydroxyd aufgelöst und dann 2.0 g der Säure zugegeben. Das Reaktionsgemisch erhitzte man nun auf einem Ölbad 2.5 Stdn. auf 190-200° (Badtemperatur). Die Lösung färbte sich dabei dunkelbraun und die bei hoher Temperatur auftretende Entwicklung sehr kleiner Blasen liess auf das Entstehen von Gasen bei der Reaktion schliessen. Da sich beim Erkalten des Reaktionsgemisches keine Kristalle bildeten, versetzte man die Lösung mit Wasser und erhielt durch Ansäuern mit verdünnter Salzsäure einen dunkelbraunen Niederschlag. Aus diesem konnte

durch Umkristallisieren aus Dimethylformamid eine geringe Menge des Ausgangsproduktes zurückerhalten werden. Der Hauptteil des Reaktionsproduktes konnte nicht in kristalliner Form erhalten werden und bestand nach dem Abdampfen des Lösungsmittels aus einer braunen Schmiere.

Bei einer Wiederholung des Versuches wurde das Reaktionsgemisch während 4 Stdn. auf 150° erhitzt. Dabei konnte nach der Aufarbeitung des Reaktionsproduktes die Ausgangsverbindung wieder in quantitativer Menge gewonnen werden.

b. Versuche zur Reduktion mit Natriumborhydrid.

3.0 g der Säure wurden in einer Lösung von 750 mg Natriumhydroxyd in 70 ccm destilliertem Wasser aufgelöst und portionsweise mit einer Lösung von 150 mg Natriumborhydrid in 5 ccm destilliertem Wasser versetzt. Dabei konnte die Entwicklung von Wasserstoff beobachtet werden. Anschliessend wurde auf dem Wasserbad 3 Stdn. auf 60-75° erhitzt, wobei anfänglich ebenfalls Wasserstoffentwicklung auftrat. Nach Zugabe einer Lösung von 2.0 g Natriumhydroxyd in 50 ml Wasser wurde auf dem Wasserbad noch 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die erkaltete Lösung neutralisierte man mit verdünnter Salzsäure und versetzte sie mit Bariumhydroxydlösung. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, getrocknet und dann in einem Dreihalskolben unter Rühren und Rückflusskochen mit der äquivalenten Menge verdünnter Schwefelsäure behandelt. Nach dem Abfiltrieren des Bariumsulfates erhielt man durch Einengen und Abkühlen des Filtrates 1.8 g einer Substanz, die sich nach dem Umkristallisieren aus Dimethylformamid durch den Schmp. als das Ausgangsprodukt erwies.

In einem zweiten Versuch, bei welchem unter sonst gleichen Bedingungen zur Reduktion 1.5 g Natriumborhydrid eingesetzt worden waren, ergab sich das gleiche negative Reaktionsergebnis.

c. Versuch zur Reduktion mit Raney-Nickel.

In einer Lösung von 600 mg Natriumhydroxyd in 100 ccm destilliertem Wasser wurden 3.0 g der Säure aufgelöst und mit ungefähr 60 g wasserstoffhaltigem Raney-Nickel versetzt. Unter kräftigem Rühren wurde 8 Stdn. unter Rückfluss gekocht, dann die Lösung vom Raney-Nickel abfiltriert und das Raney-Nickel nochmals mit destilliertem Wasser heiss extrahiert. Die vereinigten Filtrate wurden mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und nach dem Abfiltrieren des dabei ausgefallenen Aluminiumhydroxydes wurde das Reaktionsprodukt wie oben über das Bariumsalz isoliert. Der Schmelzpunkt des Reaktionsproduktes zeigte, dass auch bei diesem Versuch keine Reduktion stattgefunden hatte.

E. Versuche zur Darstellung weiterer Verbindungen mit 1.3-Diaza-adamantan-Struktur

Da in dieser Versuchsreihe eine Anzahl verschiedener Substanzen der gleichen Reaktion unterworfen worden waren, werden nach der Beschreibung der Reaktion die Mengen der eingesetzten Verbindungen, die notwendigen Volumina an Lösungsmittel und die Reaktionszeit in einer Tabelle zusammengefasst.

Bei der Reaktion wurden jeweils 0.05 Mol der Ausgangsverbindung in einem 250 ccm-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler in der notwendigen Menge 99proz. Äthanols (ccm LM) aufgelöst und mit 10 g (0.13 Mol) Ammonacetat versetzt. Nach der Zugabe von 7.5 g (0.25 Mol) Paraformaldehyd wurde das Reaktionsgemisch entsprechend der in der Tabelle angegebenen Reaktionszeit (RZ) unter Rühren zum Sieden erhitzt. Beobachtungen während der Reaktion und die Isolierung der Reaktionsprodukte werden dann für jede Verbindung eigens beschrieben. Da in einigen Versuchen auch Benzylamin (11.7 g, 0.1 Mol) anstelle von Ammonacetat in die Reaktion eingesetzt wurde, muss die Tabelle noch um die Angabe der Aminkomponenten erweitert werden.

	mg der Verbindung	ccm LM	RZ Stdn.	Aminkomp.
a	10.0 g Acetondicarbonsäure-diäthylester	30	2	Ammonacetat
b	8.7 g Acetondicarbonsäure-dimethylester	30	2	"
c	10.5 g Dibenzylsulfid	30	4	"
d	12.3 g Dibenzylsulfon	60	3	"
e	7.5 g Thiodiglykolsäure	200	6	"
f	9.0 g Thiodiglykolsäure-dimethylester	50	4	"
g	9.1 g Sulfodiessigsäure	200	4	"
h	13.5 g Diphenacylsulfid	100	4 u. 1	"
i	7.5 g Thiodiglykolsäure	50	6	Benzylamin
k	9.0 g Thiodiglykolsäure-dimethylester	50	6	"

a. Reaktion des Acetondicarbonsäurediäthylesters.

Bei dieser Umsetzung löste sich während der Reaktionszeit alles auf und das Reaktionsgemisch nahm eine rotbraune Farbe an. Da beim Abkühlen der Lösung kein Niederschlag ausfiel, wurde der Alkohol abdestilliert und eine gelbbraune, zähe Masse erhalten, die in Wasser löslich war und die nach mehreren Stunden zu einem festen Harz erstarrte. Eine in Wasser aufgenommene Probe wurde in einem Perforator einmal mit Äther und einmal mit Chloroform jeweils 14 Stdn. extrahiert. Nach dem Trocknen mit Calciumchlorid erhielt man beim Abdestillieren des Lösungsmittels wiederum halbfeste Substanzen, von denen aus keinem der üblichen Lösungsmittel kristalline Verbindungen isoliert werden konnten.

b. Reaktion des Acetondicarbonsäuredimethylesters.

Die Reaktion verlief hier genauso wie oben und das Reaktionsprodukt war ebenfalls eine zähe harzige Substanz, aus der kein kristallines Produkt gewonnen werden konnte.

c. Reaktion des Dibenzylsulfids.

Nach der Reaktion trennte sich hier das Reaktionsgemisch beim Abkühlen in 2 Schichten, von denen die schwere beim Anreiben erstarrte. Das feste Produkt wurde aus Eisessig umkristallisiert und durch den Schmp. als das Ausgangsmaterial bestimmt. Es wurde fast quantitativ aus der Reaktion zurückerhalten.

d. Reaktion des Dibenzylsulfons.

Beim Abkühlen der Reaktionslösung fiel ein kristalliner Niederschlag aus, der durch sein Aussehen und seinen Schmp. als das Ausgangsprodukt erkannt wurde. Durch Einengen des Lösungsmittels auf das halbe Volumen konnten 10.5 g (85%) der eingesetzten Substanz wiedergewonnen werden.

e. Reaktion der Thiodiglykolsäure.

Bei dieser Reaktion fiel bei der Zugabe des Ammonacetates zur Reaktionslösung zunächst das Ammoniumsalz der Thiodiglykolsäure aus. Am Ende der Reaktionszeit war jedoch alles bis auf eine leichte Trübung, die abfiltriert wurde, in Lösung. Beim Abkühlen des Filtrates fiel ein kristalliner Niederschlag aus, der nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol einen Zers.P. von 179-180° zeigte. Die Ausbeute betrug 6.3 g.

Bei der isolierten Verbindung handelt es sich jedoch nicht um die gewünschte Substanz, wie beim Vergleich der berechneten und der gefundenen Analysenwerte leicht festgestellt werden kann.

Analyse: $C_9H_{12}N_2O_4S$ 244.2

4.240 mg Substanz 6.74 mg CO_2, 2.60 mg H_2O
3.912 mg Substanz 0.637 ccm N_2 bei 26° und 721 Torr

Ber.	C	44.25	H	4.95	N	11.47
Gef.	C	43.38	H	6.86	N	17.63

Es liessen sich auch keine eindeutigen Derivate dieser Verbindung erhalten, wenn sie mit Tosylchlorid, Diazomethan, Acetanhydrid oder salpetriger Säure behandelt wurde.

f. Reaktion des Thiodiglykolsäuredimethylesters.

Da hier bei der Reaktion kein Niederschlag erhalten wurde, destillierte man den Alkohol ab und nahm den Rückstand in Wasser auf. Die wässrige Lösung wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, der Äther getrocknet und abdestilliert. Bei der Destillation des Rückstandes gingen bei 12 Torr und 132° 4.5 g des eingesetzten Esters über. Aus der wässrigen Lösung, die alkalisch gemacht wurde, liess sich durch Behandeln mit Tosylchlorid kein Derivat einer Verbindung gewinnen, wie es die erwartete Substanz hätte ergeben müssen.

g. Reaktion der Sulfodiessigsäure.

Nach der in der Tabelle angegebenen Reaktionszeit wurde das Äthanol abdestilliert, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und die Lösung mit Bariumchloridlösung versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und mit verdünnter Schwefelsäure zerlegt. Vom Bariumsulfat wurde abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Auf diese Weise wurden 7.3 g der Ausgangsverbindung wieder zurückerhalten.

h. Reaktion des Phenacylsulfids.

Beim Abkühlen der rotbraunen Reaktionslösung fiel neben einer dunklen, zähen Masse auch ein orange gefärbter, fester Niederschlag aus. Er liess sich jedoch durch keines der üblichen Lösungsmittel in eine kristalline, einheitliche Substanz verwandeln. Das gleiche Ergebnis wurde bei dem Versuch mit der verkürzten Reaktionszeit erhalten.

i. Reaktion der Thiodiglykolsäure mit Benzylamin.

Um den bei der Zugabe des Benzylamins ausgefallenen Niederschlag wieder in Lösung zu bringen, mussten hier noch 160 ccm Äthanol zugefügt werden. Als Reaktionsprodukt wurde nach dem Abdestillieren des Alkohols eine zähe, rotbraune Masse erhalten, die sich nicht in eine kristalline Form überführen liess.

k. Reaktion des Thiodiglykolsäuredimethylesters mit Benzylamin.

Hier wurde das gleiche negative Ergebnis wie in der vorangehenden Reaktion erhalten.

Literaturverzeichnis

1) Zu-Yoong-Kyi u. W. Wilson, J.chem.Soc. (London) 1951, 1706
2) S.Chiavarelli, S. Settimj u. H. Magalhaes Alves, Gazz.chim.ital. 87, 109 (1957)
3) H. Stetter u. H. Hennig, Chem.Ber. 88, 789 (1955)
4) H. Stetter u. H. Schäfer, Diplomarbeit 1955, Universität Bonn
5) G. Schwarzenbach, E. Kampitsch u. R. Steiner Helv.chim.Acta 28, 829 (1945)
6) H. Stetter u. R. Merten, Chem.Ber. 90, 868 (1957)
7) P. Griess u. G. Harrow, Ber.dtsch.chem.Ges. 21, 2737 (1888)
8) R. Otto u. J. Tröger, Ber.dtsch.chem.Ges. 25, 3423 (1892)
9) L. Schotte, Arkiv för Kemi 5, 533 (1953)
10) H.R. Billica u. H. Adkins, Org.Syntheses, Coll.Vol. III, 176
11) F. Bohlmann, N. Ottawa u. R. Keller, Liebigs Ann.Chem. 587, 162 (1954)
F. Bohlmann u. N. Ottawa, Chem.Ber. 88, 1828 (1955)
F. Galinovsky u. H. Langer, Mh.Chem. 86, 449 (1955)
F. Galinovsky, F. Sparatore u. H. Langer, Mh.Chem. 87, 100 (1956)
12) S. Chaberek, Jr. u. A.E. Martell, J.Amer.chem.Soc. 74, 5052 (1952)
13) S. Chaberek, Jr. u. A.E. Martell, ebenda 74, 6228 (1952)
14) G. Schwarzenbach u. H. Ackermann, Helv.chim.Acta 32, 1682 (1949)
15) J. Bjerrum, "Metal Ammine Formation in Aqueous Solution", P. Haase and Son, Copenhagen, 1941
16) A.E. Martell u. M. Calvin, "Die Chemie der Metallchelat-Verbindungen", Verlag Chemie, Weinheim 1958
17) G. Schwarzenbach u. H. Ackermann, Helv.chim.Acta 30, 1798 (1947)
18) G. Schwarzenbach u. W. Biedermann, ebenda 31, 331 (1948)
19) S. Chaberek, Jr., R.C. Courtney u. A.E. Martell, J.Amer.chem.Soc. 74, 5057 (1952)
20) G. Schwarzenbach, "Die komplexometrische Titration", Ferdinand Enke Verlag Suttgart 1955
21) H. Ackermann u. G. Schwarzenbach, Helv.chim.Acta 35, 485 (1952)
22) S. Chiavarelli u. G.Settimj, Gazz.chim.ital. 88, 1253 (1958)
23) P. Petrenko-Kritschenko u. N. Zoneff, Ber.dtsch.chem.Ges. 39, 1358 (1906)
24) C. Mannich u. P. Mohs, Ber.dtsch.chem.Ges. 63, 608 (1930)
25) C. Mayr u. F. Feigl, Z.analyt.Chem. 90, 15 (1932).

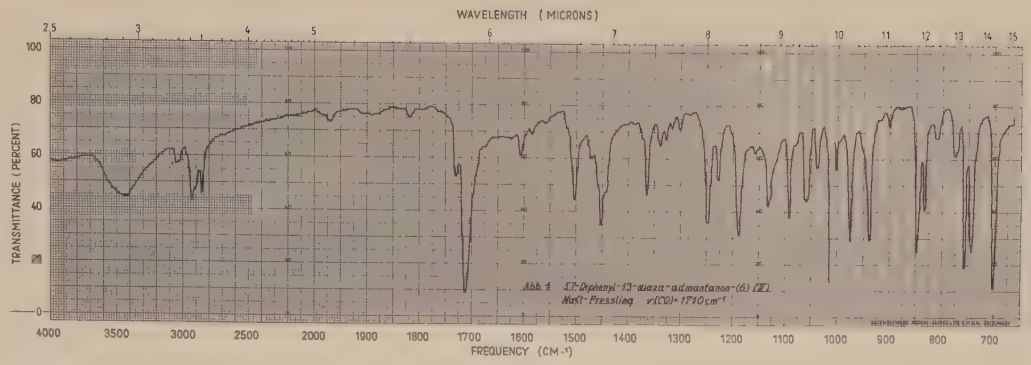


Abb. 1 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (IV)
NaCl-Pressling ν(CO)= 1710 cm⁻¹

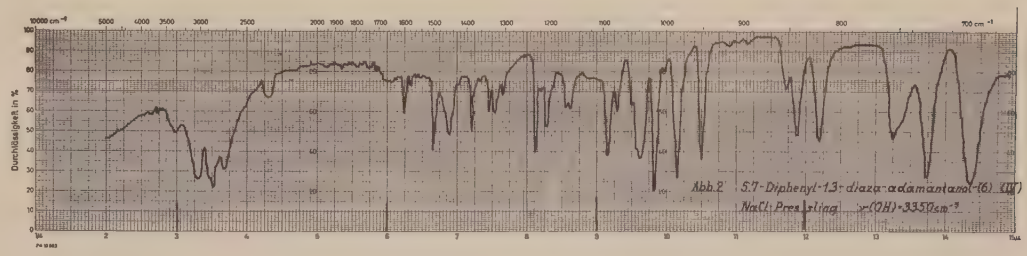


Abb. 2 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanol-(6) (V)
NaCl-Pressling ν(OH)=3350 cm⁻¹

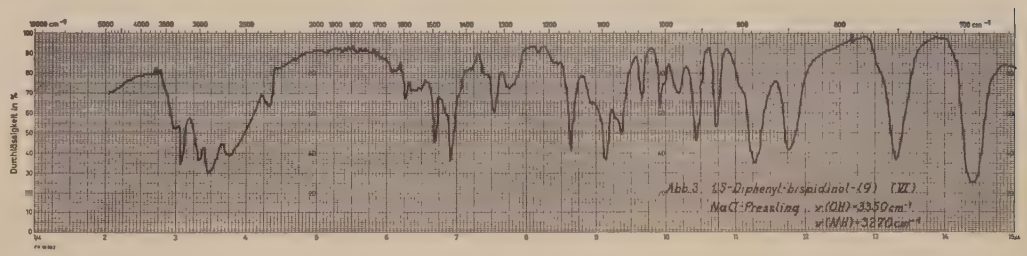


Abb. 3 1.3-Diphenyl-bispidinol-(9) (VI)
NaCl-Pressling ν(OH)=3350 cm⁻¹
ν(NH)=3270 cm⁻¹

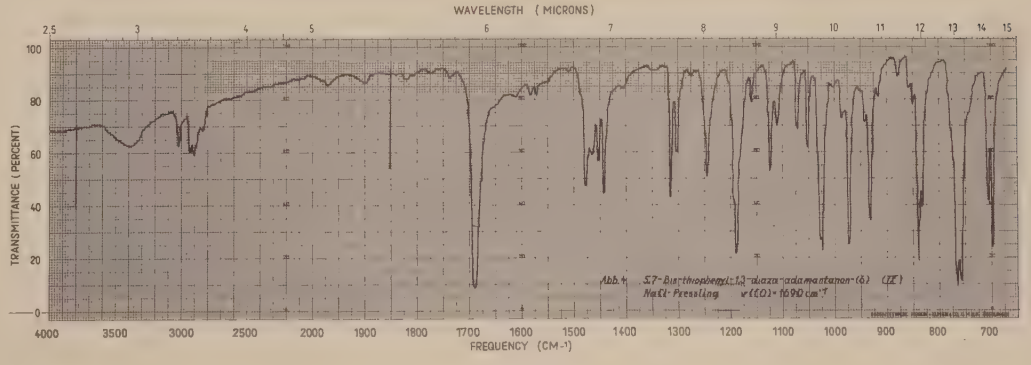


Abb. 4 5.7-Bis-thiophenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (IX)
NaCl-Pressling ν(CO)= 1690 cm⁻¹

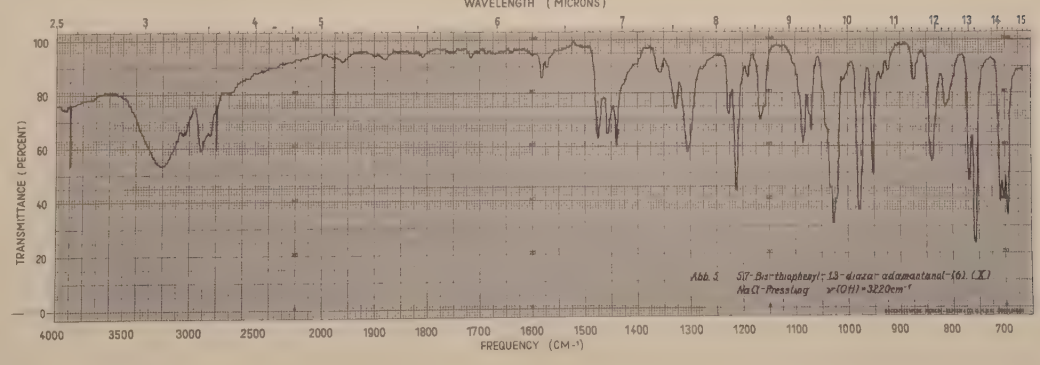


Abb. 5 5.7-Bis-thiophenyl-1.3-diaza-adamantanol-(6) (X)
NaCl-Pressling ν(OH)=3220 cm⁻¹

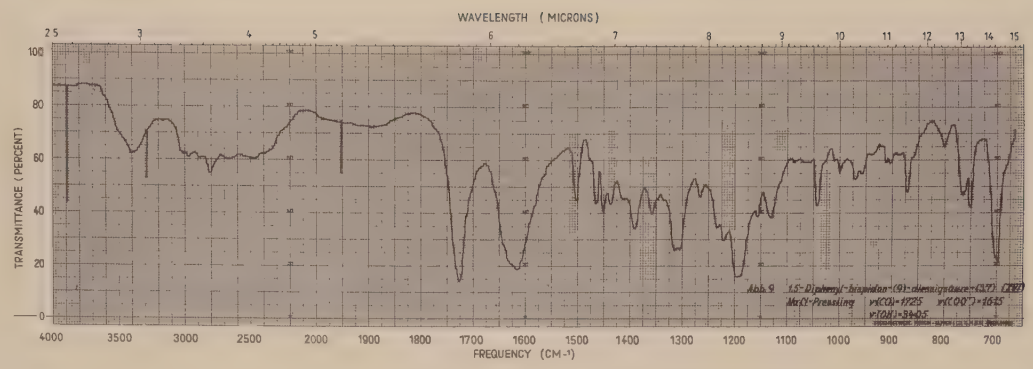


Abb. 9 15-Diphenyl-bispidon-(9)-dimethylacetal-(3,7) (XII)
NaCl-Pressling ν(CO)=1725 ν(COO)=1655
ν(OH)=3405

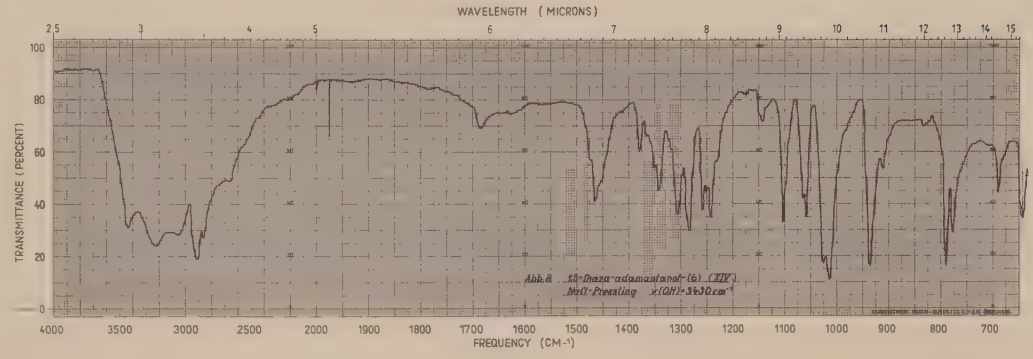


Abb. 8 15-Diaza-adamantanol-(6) (XIV)
NaCl-Pressling ν(OH)=3430 cm⁻¹

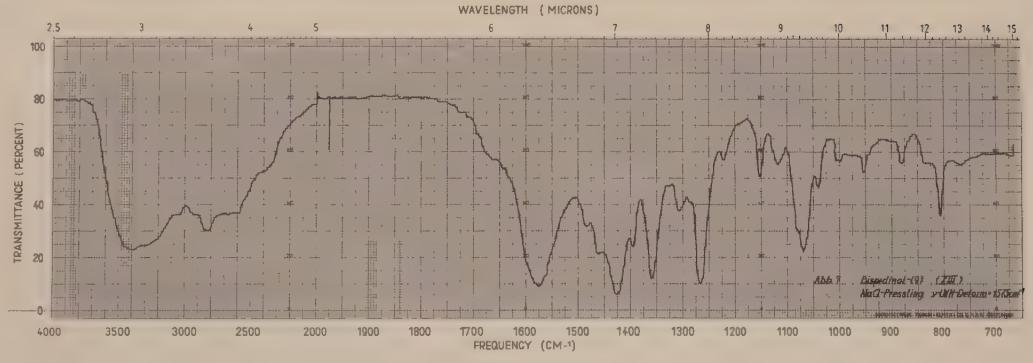


Abb. 7 Bispidinol-(9) (XIII)
NaCl-Pressling ν(NH-Delorm=1570cm⁻¹

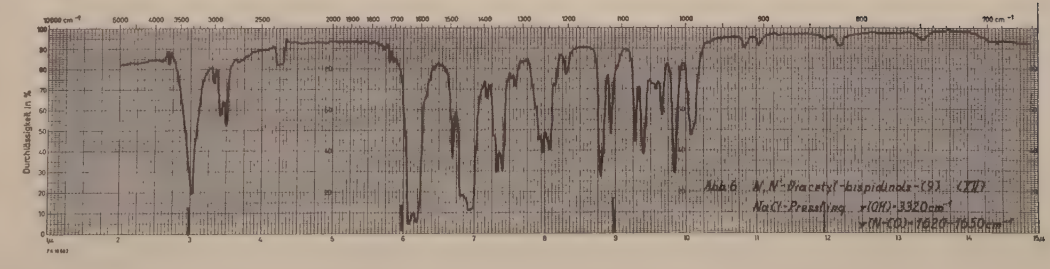


Abb. 6 N,N'-Diacetyl-bispidinol-(9) (XI)
NaCl-Pressling ν(OH)=3320cm⁻¹
ν(N-CO)=1620-1650cm⁻¹

Lebenslauf

Am 13.Januar 1925 wurde ich in Untermeitingen, Lkr. Schwabmünchen, als Sohn des Metzgermeisters Leo Dieminger und seiner Ehefrau Anna, geb. Rieder, geboren.

Von 1931 bis 1936 besuchte ich die Volksschule in Untermeitingen und darauf das humanistische Gymnasium St.Stefan in Augsburg. Im Mai 1943 wurde ich nach Erhalt des Notabiturs zum Militärdienst eingezogen. Im Februar 1945 geriet ich in englische Kriegsgefangenschaft und legte im Studienlager Norton, England, im April 1948 die Ergänzungsprüfung zum Notabitur ab.

Nach meiner Entlassung im Mai 1948 begann ich im Wintersemester 1948/49 das Studium der Naturwissenschaften an der Universität München und wechselte im Sommersemester 1952 zum Studium der Chemie über. Im April 1954 bestand ich die Diplom-Vorprüfung und am 4.Mai 1956 die Diplom-Hauptprüfung. Seit Juni 1956 war ich unter Anleitung von Prof. Dr. H. Stetter mit der Anfertigung meiner Diplom- und Doktorarbeit beschäftigt.